

DER DIABETES INSIPIDUS
ALS PROBLEM FÜR DIE
ANAESTHESIE

GEBHARD DIENING

1980
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533920_0020

Aus dem Institut für Anästhesiologie der
Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. M. Zindler

DER DIABETES INSIPIDUS
ALS PROBLEM FÜR DIE
ANAESTHESIE

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gebhard Diening

1980



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Referent:

gez.: Priv.-Doz. Dr. Huse

Korreferent:

gez.: Prof.Dr. Krüskemper

gez.: Prof.Dr. Bock

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I.	E I N L E I T U N G	S. 4
II.	Ü B E R B L I C K über Anatomie und anästhesierelevante Ursachen für einen Diabetes insipidus	S. 6
III.	E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N	S.15
	a.) Patientengut	
	b.) Methodik	
	c.) Statistik	
	d.) Ergebnisse	
	1. Ergebnisse der retrospektiven Studie	
	2. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen	
IV.	D I S K U S S I O N	S.31
V.	Z U S A M M E N F A S S U N G	S.70
VI.	L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	

E I N L E I T U N G

Der Diabetes insipidus ist in der Inneren Medizin ein bekanntes Krankheitsbild. In der Neurochirurgie wird der Diabetes insipidus relativ häufig beobachtet, da es sowohl durch Operation bestimmter Hirntumore, wie Craniopharyngeome und Hypophysentumore, als auch durch Schädel-Hirntraumen zu Verletzungen des supra-optico-hypophysären Traktes kommen kann.

Nur selten wird der Anästhesist mit einem akuten Diabetes insipidus konfrontiert. Zumeist ist die Erkrankung schon präoperativ diagnostiziert und durch eine Substitutionstherapie eingestellt worden.

Auffälligstes, aber nicht beweisendes Leitsymptom des unbehandelten Diabetes insipidus ist die Harnflut bei polyurisch-, polydipischem Syndrom. War vor Einleitung der Narkose kein Blasen-katheter gelegt worden, so wird auch die Polyurie nicht rechtzeitig bemerkt, außerdem kann eine vorausgegangene Osmotherapie vorübergehend eine dem Diabetes insipidus vergleichbare Harnflut auslösen.

Durch die Praemedikation mit Sedativa und Atropin wird die präoperative Diagnose des Diabetes insipidus zusätzlich erschwert, denn nach der üblichen präoperativen Flüssigkeitskarenz und Atropingabe klagen viele Patienten über ein heftiges Durstgefühl. Tritt bei einem unbehandelten Diabetes insipidus ein stärkerer intrazellulärer Wasserverlust mit einer hypertonen Dehydratation auf, so sind Verwirrheitszustände mit somnolenten oder soporösen Bewußtseinsstörungen nicht selten. Die Praemedikation und die schnelle Narkoseeinleitung können diese Symptome überdecken, zu-

mal bei neurochirurgischem Patientengut nach Schädel-Hirntraumen und bei Hirntumoren diese Bewußtseinsveränderungen als Zeichen eines erhöhten intracraniellen Druckes angesehen werden können. Nach Einleitung der Narkose kann durch den unter Umständen massiven intravasalen und sekundär intrazellulären Wasserverlust bei zusätzlicher Gabe bestimmter Narkosemittel ein dramatischer Kreislaufzusammenbruch ausgelöst werden. Dies sollte man besonders bei Gaben von Dehydronzperidol mit konsekutiver Alpha-Blockade oder bei Halothannarkosen mit peripherer Vasodilatation in Betracht ziehen.

Der Ausgangspunkt dieser Arbeit war die unzureichende Kenntnis eines intraoperativ auftretenden Diabetes insipidus, modifiziert durch die speziellen Bedingungen der Operation und Narkose, denn auch eine Inhalationsnarkose kann ein dem Diabetes insipidus ähnliches Krankheitsbild verursachen.

Es ist das wichtigste Ziel dieser Arbeit, durch kritische Diskussion der Differentialdiagnose des Diabetes insipidus und der kryoskopischen Untersuchungsergebnisse die Problematik des unbehandelten Diabetes insipidus darzustellen, um eine rationelle und jederzeit modifizierbare Therapie des Diabetes insipidus auch während der Narkose zu ermöglichen.

II. Ü b e r b l i c k über Anatomie und anästhesie- relevante Ursachen für einen Diabetes insipidus.

Das Hypothalamus,- Neurohypophysensystem oder supra-optico-hypophysäre System besteht aus:

1. Paarigen Zellgruppen im Hypothalamus als Nucleus supra-opticus und Nucleus paraventricularis.
2. Tractus supra-optico-hypophyseus
3. Neurohypophyse mit Infundibulum und Hinterlappen (Abb.1)

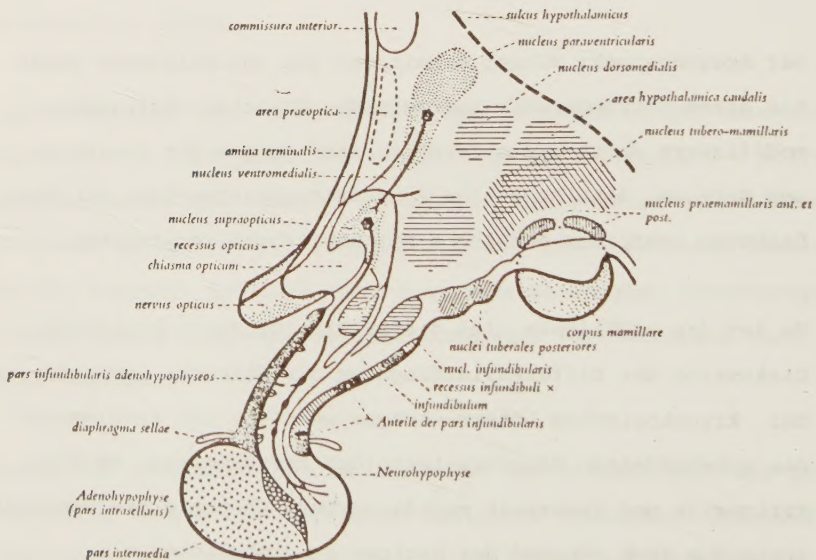


Abb.1: Kerne des Hypothalamus und hypothalamisch-hypophysäre Bahnen.

Die retinohypothalamische Bahn, tractus tubero-infundibularis, die neurosekretorische Bahn zwischen nucleus paraventricularis und nucleus supraopticus sowie zwischen diesem und der Neurohypophyse und der pars infundibularis des Vorderlappens. (Nach DIEPGEN 1948 u. SPATZ 1951 aus M.CLARA: Das Nervensystem des Menschen. 3. Aufl. 1959)

In den Zellen des Nucleus supra-opticus und Nucleus paraventricularis werden die beiden Neurohormone, das Adiuretin (ADH) und Oxytocin synthetisiert. Über den Tractus supra-optico-Neurohypophyseus werden diese Neurohormone zum Hypophysenhinterlappen transportiert und dort gespeichert. Das Adiuretin ist ein Steuerhormon für die Osmo- und Volumenregulation, d.h. ein Hormon zur Konstanterhaltung des osmotischen Druckes der Körperflüssigkeiten und des Blutvolumens. Das Neurohormon Adiuretin führt zu einer Antidiurese mit verstärkter Wasserrückresorption im Bereich des distalen Tubulus und der Sammelrohre. Unter dem Einfluß von Adiuretin werden die Zellwände im distalen Tubulus wasserdurchlässig. Fehlt dieses Neurohormon, so unterbleibt in diesem Anteil des Nephrons die sogenannte fakultative Wasserrückresorption und es kommt zur Ausscheidung großer Mengen eines hypotonen Harns. Der permeabilitätssteigernde Effekt des Adiuretins bewirkt einen Anstieg der Harnkonzentration, weil Wasser aus dem distalen Tubuluslumen in das hypertone intertielle Gewebe abfließt. Die Rezeptoren für den osmotischen Regelmechanismus vermutet man im hypothalamischen Versorgungsgebiet der Arteria carotis interna.

Eine Unterbrechung der Funktionseinheit des Hypothalamus-Neurohypophysensystems führt infolge einer ADH-Sekretionsstörung zum Diabetes insipidus-Syndrom. Dabei ist es von untergeordneter Bedeutung, an welcher Stelle die Läsion erfolgt. Bedeutung für die Intensität der Symptomatik fand jedoch die Lage der Läsion zu den Ganglienzellen des Hypothalamus.

Die Zerstörung der Nuclei supra-opticus und paraventricularis bzw. des Tractus supra-optico-hypophysialis oberhalb der Eminentia medialis führt zu einem permanenten, die Destruktion des Hypophysenhinterlappens oder des Tractus supra-optico-hypophysialis unterhalb der Eminentia medialis zu einem transienten oder partiellen Diabetes insipidus SIEGENTHALER.

DINGMAN fand, daß bei hoher Unterbrechung des Hypophysenstiels oder traumatischer Schädigung seines proximalen Anteils der Diabetes insipidus schwerer ist, als bei tiefer Durchtrennung direkt über dem Diaphragma sellae. Eine Störung der Diureseregulation tritt erst dann auf, wenn 85% der Neuronen des Hypothalamusneurohypophysensystems ausfallen. Für die Ausbildung des Diabetes insipidus-Vollbildes ist ein Ausfall von 95% der Neuronen notwendig LABHART. Ist nach Hypophysenstiieldurchtrennung der proximale Hypophysenstumpf lang genug, kann dessen Neurohypophysengewebe, in das eine Anzahl von Fasern des supra-optico-hypophysären Traktes enden, die Funktion der Neurohypophyse übernehmen. Nach histologischen Untersuchungen entsteht nach einiger Zeit eine Art Ersatzneurohypophyse aus dem Hypophysenstumpf STUTINSKY, in dem sich das Neurosekret BILLENSTEIN nachweisen läßt.

Schädigungen im Hypothalamus-Neurohypophysensystem können nun durch Verletzungen, verdrängendes Wachstum, Infektionen oder vaskuläre Mangelversorgung begründet sein und zu verschiedenen klinischen Symptomen oder Syndromen führen.

WHITE fand 1976 einen Diabetes insipidus am häufigsten nach Schädelverletzungen, meistens nach Schädelbasisfrakturen, sodann nach Hypophysen- und Hypothalamustumoroperationen, nach Gefäßoperationen an der Arteria communicans anterior des Circulus Willisi und am seltensten nach Operationen in der hinteren Schädelgrube mit Verschuß des Aquaeductus Sylvii mit Dilatation des III. Hirnventrikels. Ein Diabetes insipidus wird öfter nach Schädel-Hirntraumen beobachtet. MRÁZEK teilte mit, daß von 822 Patienten mit Schädel-Hirntrauma 84 Patienten eine Schädelbasisfraktur hatten, 3 von ihnen = 3,57% entwickelten einen Diabetes insipidus. MOSES berichtete 1976 über 9 Fälle von Diabetes insipidus nach Schädel-Hirntraumen, dabei lag 3mal eine Schädelbasisfraktur, einmal eine Orbitafraktur, einmal eine Frontalfraktur und 4mal eine nicht näher bezeichnete Schädelfraktur vor. PORTER sah in 0,36%, ORTHNER in 1,38%, JAZRA in 1,99% nach Schädel-Hirntraumen einen Diabetes insipidus. Eine Beziehung zwischen dem Manifestationszeitpunkt, der Remission oder dem Tod des Patienten konnte JAZRA dabei nicht ausmachen. Bei 18 Patienten, die nach einem geschlossenem Schädel-Hirntrauma einen Diabetes insipidus entwickelten, trat nach Untersuchungen von PORTER der Diabetes insipidus in einem Zeitraum vom 9. bis 31. Tag nach der Schädelverletzung auf. Bei 3 Patienten von MRÁZEK trat der posttraumatische Diabetes insipidus sofort, am 10. und 12. Tag nach dem Unfall auf.

ORTHNER fand einen Diabetes insipidus bei 5 Patienten mit Schädelhirntrauma, bei drei Patienten am 1. Tag, bei einem Patienten am 3. Tag und bei einem Patienten nach 3 Tagen.

CERMAK sah 6 Patienten mit Schädelhirntraumen, wovon 2 Patienten unmittelbar nach der Verletzung, 3 Patienten am 10. Tag und 1 Patient am 12. Tag einen Diabetes insipidus entwickelten. Nähere Aufschlüsselungen des Patientengutes nach Art der Schädelfraktur zeigt Tabelle 1.

Verletzungsart															
Schädelfrakturen															
Autor	Pat. Anz.	Polyurie Diab.ins. Anzahl	%	sellanah, Schädel- basis fraktur	Orbita- fraktur	Frontal- fraktur	Parietal- fraktur	Okzipital- fraktur	Schä- del- dach	nicht näher bez.o. Sonst.	keine Schädel- fraktur				
PORTER 1948	5000	18	0,36	DI n		6		4		2	6				
MRAZEK 1965	822	3	0,36	DI n		33,33		22,22		11,1	33,33				
ORTHNER 1967	361	5	1,38	DI n		1		1	1	2					
MOSES 1976		9		DI n	1	1				4					
JAZRA 1978	702	14	1,99	DI n	11,11	11,11		20	20	44,44					
		</													

Tabelle 1
Polyurie nach Schädelhirntrauma

Der Zeitpunkt des Auftretens des Krankheitsbildes hängt von der Schwere und Lokalisation der Hirnschädigung ab. Hirnödeme, die meistens 12-24 Stunden, aber auch noch 48-72 Stunden nach einer Schädelverletzung bestehen, können bei intakten Zellstrukturen Funktionsstörungen mit einem passageren Diabetes insipidus verursachen. Die Störung schwindet mit dem Abklingen des Ödems. Bei Hirnkontusionen mit Zellzerstörungen hängt die Reparation vom Ausmaß der Zerstörung ab. Bei Schädelbasisfrakturen mit Zug am Hypophysenstiel kommt es daher zu einer Schädigung des Zwischenhirnhypophysenhinterlappensystems ORTHNER, PETERS, ISFORT, CERMAK, SHUCART.

Die Symptome des posttraumatischen Diabetes insipidus-Syndroms bestehen solange, bis sich eine neue Abgabestelle für das ADH oder eine Regeneration der kontusionierten bzw. verletzten Hypothalamusregion eingestellt hat MRAZEK, SHUCART. Von Bedeutung ist, daß bei Kontusionen der Hypophyse, oder Stielabriss die Konzentrationsfähigkeit der Niere weitgehend erhalten bleibt LABHARDT, da die Neurosekret speichernden gomori-positiven Granula auch im Hypophysenstiel und im Traktus supra-optico-hypophysialis vorhanden sind TÖNDURY, die mit den Blutgefäßen des proximalen Stumpfes Verbindung aufnehmen und eine Art Ersatzhypophyse mit Abgabe der Hormone von den axonalen Endigungen bilden BARGMANN, GUILLEMIN.

ROTHSCHILD beschrieb 2 Patienten, bei denen nach Herzstillstand und hypoxaemischer Enzephalopathie innerhalb 3 Tagen ein Diabetes insipidus entstand. GLAUSER beschrieb einen Diabetes insipidus bei 2 Patienten, bei denen es infolge eines Atemstillstandes bei Medikamentenüberdosierung zu einem Diabetes insipidus kam.

HANSEN teilte 2 Fälle von posttraumatischem Diabetes insipidus mit, wobei in einem Fall eine Fettembolie autopsisch nachgewiesen werden konnte. Dieser Patient hatte schwere Frakturen der oberen Extremitäten ohne Schädelhirntrauma. Der Diabetes insipidus entwickelte sich am 7. Tag nach dem Unfall. Der zweite Patient, bei dem sich am 32. Tag nach dem Unfall ein Diabetes insipidus entwickelte, hatte eine Nasenbeinfraktur, eine Fraktur des Infraorbitalrandes, eine Mandibularfraktur, Frakturen der linken Rippen 3 bis 7, Beckenfraktur, suprakondyläre Femurfraktur rechts und bilaterale Schenkelfrakturen. Der Schädel zeigte keine Zeichen einer Basalfraktur, das Hypophysenlager war intakt. Dieser Patient überlebte, Fettembolie in der Hypophyse konnte nicht nachgewiesen werden. Bei dem Patienten, der an der Fettembolie verstorben war, fanden sich Fetttropfen in und um die Gefäße des Hypophysenhinterlappens und eine kleine Nekrose im Hypophysenvorderlappen. Bei einem der 14 von JAZRA mitgeteilten posttraumatischen Diabetes insipidussyndrome (7,14%) entwickelte sich das Diabetes insipidussyndrom erst nach einer Hirn-Fettembolie bei einem Patienten, der keine Schädelverletzungen hatte, sondern ein Polytrauma mit Commotio cerebri, Sprunggelenksfrakturen beiderseits, Thoraxtrauma und Lungenveneneinriß.

Der Diabetes insipidus bei fieberhaften Erkrankungen ist meist in einer Meningoencephalitis begründet und bleibt meist als permanente Störung bestehen WARKANY. Jedoch wird auch ein vorübergehender Diabetes insipidus beschrieben DORFMANN, der Erreger der Infektion konnte jedoch nicht identifiziert werden. Es bestand eine Polyurie, jedoch keine Polydipsie. ADH-Spiegel wurden nicht bestimmt, jedoch war eine Gabe von Vasopressin erfolgreich. Zwischen dem 29. und 48. Krankheitstag hatte der Patient wieder eine normale Konzentrationsfähigkeit, für die Dauer eines Jahres bestand jedoch noch eine Serum-Hyperosmolarität. WANG beschrieb 112 Fälle von epidemisch auftretendem behandelungsfähigem Diabetes insipidus bei Kindern während einer akut fieberhaften Erkrankung mit vorwiegender Lymphozytose. Eine Aufstellung über die beschriebenen Fälle eines passageren Diabetes insipidus bei Infektionskrankheiten gibt Tabelle 2.

Autor	Jahr	Fieberhafter Infekt ohne Encephalitis	Encephalitis
DORFMANN	1977	1	
WARKANY	1939		X
WANG	1950	112	

Tabelle 2

Passagerer Diabetes insipidus bei Infektionskrankheiten

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

a.) Patientengut

Um die für einen postoperativen Diabetes insipidus in Frage kommenden Erkrankungen und die Häufigkeit eines postoperativen Diabetes insipidus bei Hypophysentumoren und Craniopharyngeomen im eigenen Krankengut festzustellen, wurde eine Vierjahres-Statistik über 54 operierte Hypophysentumore und 16 operierte Craniopharyngeome angelegt.

Darüber hinaus wurden an 14 Patienten im Alter von 10 bis 66 Jahren mit Tumoren im Bereich oder in der Nähe des supra-optico-hypophysären Funktionssystems serienmäßig und kontinuierlich Urinvolumina gemessen und Mosmolbestimmungen im Serum und Urin durchgeführt. Aus diesen Grundgrößen wurden Parametergrößen berechnet und in Vergleich gesetzt zu den Ergebnissen prae-, intra-, und postoperativer Vergleichsuntersuchungen. Das Durchschnittsalter betrug 38,1 Jahre. Alle Patienten zeigten praeoperativ keine Störungen im Wasserhaushalt im Sinne eines Diabetes insipidus, die Nierenwerte und die Blutzuckerwerte lagen im Normbereich.

Diagnosen und Geschlechtsverteilung des untersuchten Patientengutes mit Tumoren im Bereich oder in der Nähe des supra-optico-hypophysären Traktes zeigt Tabelle 3. Die Patienten kamen, seit dem Operationsvorabend nüchtern, mit 1 mg/kg Nembutal und 0,01 mg/kg Atropin praemediziert in den Vorbereitungsraum. Katheter und Kanülen wurden in Lokalanästhesie gelegt, vor Nar-

Diagnose	Anzahl der Pa- tienten	Geschlecht ♂	Geschlecht ♀	Durch- schnitts- alter	Anzahl der Rez.OP.	Praeop. D.I.	Postop. D.I.	Operations- dauer(min.) Standard- abweichung	Narkose- dauer(min.) Mittelwert Standard- abweichung	Narkoseart Halo- than- ne	
Hypophysen- tumore	8	7	1	41,5	2	∅	3	186,25 ± 42,24	218,75 ± 40,07	1	7
Cranio- pharyn- geom	1	1	∅	10	∅	∅	1	212,50 ± 30,96	273,75 ± 34,97	1	1
Meta- stase	1	∅	1	42	∅	∅					
Osteom	1	∅	1	35	∅	∅					
Verschluß des Foramen Monroi	1	1	∅	17	∅	∅	∅				
Menin- geom	2	∅	2	48,5	∅	∅	∅	302,50 ± 31,82	336,00 ± 33,04		2
GESAMT	14	9	5	38,1	2	∅	4				

Tabelle 3

Diagnosen und Geschlechtsverteilung des untersuchten Patientengutes

mit Tumoren im Bereich oder in der Nähe des supra-optico-hypophysären Traktes.

kosebeginn wurden Mosmolbestimmungen im Serum und Urin durchgeführt. Zur Narkoseeinleitung wurde den Patienten Hexobarbital 0,1 - 0,2 g injiziert, die endotracheale Intubation mit einem Woodbridgetubus erfolgte nach Gabe von Succinylcholin 40-100 mg. Die Narkose wurde aufrechterhalten mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch von 50%, durchschnittliche Vaporeinstellung Halothan 0,7 Vol.%, bzw. Methoxyfluran 0,5 Vol.%. Bei diesen Untersuchungen kamen insgesamt 10 Patienten und 4 Halothannarkosen zur Anwendung. Durch arteriell abgenommene Blutgasanalysen überwacht, wurden die Patienten mit dem Narkosespiromaten 650 normoventiliert. Alle Patienten ließen sich ohne Gabe von Muskelrelaxantien kontrolliert beatmen. Keiner der Patienten erhielt hyperosmolare Lösungen oder Dextrane. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 233,75 Minuten, die durchschnittliche Narkoseüberwachungsdauer 276,17 Minuten. Vier der 14 Patienten entwickelten postoperativ einen Diabetes insipidus im Zeitraum des 3. - 5. postoperativen Tages.

b.) M e t h o d i k

Als zuverlässiger, schnell zu bestimmender Verlaufssparameter mit guter Reproduzierbarkeit ohne Eingriff in das osmotische Steuersystem und ohne Kreislaufbelastung werden Mosmolbestimmungen durchgeführt, um den osmotischen Status im Serum und Harn unmittelbar und gleichzeitig zu erfassen.

Für diese Untersuchungen sind nur Proben vom 2 ml Urin oder Serum notwendig, die Temperatur der Proben ist unbedeutend und die Fehlerbreite gering.

Die Urinproben werden 1/2 stündlich gesammelt nach supra-pubischer Blasenkompression. Die mosmol-Bestimmung von Serum und Urin erfolgt mit dem Osmometer von Advances Instruments, Inc. Zur Bestimmung der Gefrierpunktdepression werden 2 ml Serum oder gut durchgeschüttelter Harn in ein Spezialgläschen pipettiert. Nach mehreren Arbeitsgängen von 3-4 Minuten Dauer läßt sich das Ergebnis direkt am Gerät in mosmol ablesen. Das Kühlbad wird auf $-7^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ eingestellt. Zur Eichung werden Lösungen mit 100 und 500 mosmol/kg Wasser verwendet. Alle 30 Min. werden die Urinmengen bestimmt, auf Urinmenge/min umgerechnet und mosmol in Serum und Urin bestimmt. U/P Ratio, mosmol-Clearance, mosmol Differenz zwischen Urin und Serum, freie Wasserclearance und prozentualer Urinosmolabfall bezogen auf den praenarkotischen Wert (=100%) werden berechnet. Gemessen, berechnet und in den Tabellen berücksichtigt werden prae- und intraoperative Meßdaten. Die postoperativen Meßdaten werden postoperativ bis 24.00 Uhr am Operationstag gewonnen.

Die errechneten Werte wurden nach folgenden Formeln ermittelt:

$$\text{U/P Ratio} = \frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}$$

$\dot{V}$ = Urinfluß (ml/min): Von Meßpunkt zu Meßpunkt gemessenes Urinvolumen, dividiert durch Minutenabstand der Meßpunkte.

$$C_{\text{osm}} = \text{Osmolale Clearance (ml/min)}$$

$$C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}} \cdot \dot{V}}{P_{\text{osm}}}$$

C_{H_2O} = freie Wasserclearance (ml/min)

$$C_{H_2O} = \dot{V} - C_{osm}$$

$$\% \text{ Abfall } U_{osm} (\%) = \frac{100 \times U_{osm} \text{ (intra o. postnarkotisch)}}{U_{osm} \text{ (praenarkotisch)}}$$

Alter = vollendete Lebensjahre

Abkürzungen:

U_{osm} = Urinosmolalit (mOsm/kg)

P_{osm} = Plasmaosmolalität (mOsm/kg)

$\dot{V}$ = Urinfluß (ml/min)

c.) S t a t i s t i k

Jeweils die prae-, intra-, und postoperativen Meßdaten eines jeden Patienten wurden auf Lochkarten getippt und in der EDV-Rechenanlage der Neurochirurgischen Klinik verarbeitet. Mittelwert und Standardabweichung wurden berechnet.

d.) E r g e b n i s s e

1.) Ergebnisse der retrospektiven Studie

Die retrospektive Statistik über 4 Jahre aus der neurochirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf zeigt, daß bei 33,3% von 54 Patienten mit operierten Hypophysenadenomen und bei 81,25% von 16 Patienten mit operierten Craniopharyngeomen ein Diabetes insipidus auftrat. Bei den 54 operierten Hypophysenadenomen bestanden in 1,85% schon praeoperativ ein Diabetes insipidus, in 35,15% handelte es sich um Rezidivoperationen. Halothan-narkosen waren mit 46,25%, Penthrane mit 38,85%, Ethrane-narkosen mit 5,55%, Neuroleptanalgesie mit 7,40%, Valium-Fentanylkombinationsnarkosen mit 1,85% beteiligt.

(Tabelle 4).

Jahr	Anzahl der Pa- tienten	Durch- schnitts- alter der Pa- tienten	Diabe- tes insipi- dus präop.		Diabe- tes insipi- dus postop.		Rezi- div- OP's		Halo- thane		Penthra- ne		Ethra- ne		NLA		Valium Penta- nyl	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1. Jahr	16	48,75	0	0	4	25	7	43,75	3	18,75	6	37,50	3	18,75	3	18,75	1	6,25
2. Jahr	10	54,40	1	10	4	40	3	30	10	100	0	0	0	0	0	0	0	0
3. Jahr	14	41,43	0	0	4	28,56	3	21,42	10	71,40	4	28,50	0	0	0	0	0	0
4. Jahr	14	35,73	0	0	6	42,84	6	42,84	2	14,28	11	78,54	0	0	1	7,14	0	0
4 Jahre	54	45,08	1	1,85	18	33,33	19	35,15	25	46,25	21	38,85	3	5,55	4	7,40	1	1,85

Tabelle 4

Narkosetechniken bei den in 4 Jahren operierten Hypophysentumoren.

Von den 16 operierten Craniopharyngeomen hatten 25% praeoperativ einen Diabetes insipidus und 81,25% entwickelten postoperativ einen Diabetes insipidus, in 12,5% handelte es sich um Rezidivoperationen. Bei diesen operierten Craniopharyngeomen kamen in 37,5% Halothannarkosen, in 43,75% Penthranenarkosen, in 6,25% Ethranenarkosen, in 13% Neuroleptanalgesie zur Anwendung. (Tabelle 5).

2. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

Da die spätere postoperative Beobachtung an 14 untersuchten Patienten zeigte, daß 4 Patienten = 28,57% am 3. bis 5. postoperativen Tag einen Diabetes insipidus entwickelten, wurden in der tabellarischen zusammenfassenden Darstellung 2 Patientengruppen gebildet.

Die erste Gruppe umfaßt die 10 Patienten, bei denen sich auch bei längerer postoperativer Beobachtung (bis zum 7. postoperativen Tag) kein Hinweis auf einen Diabetes insipidus ergab. Prae-, intra- und postoperative Mittelwerte und Standardabweichungen von mOsmolwerten aus Serum und Urin, Urinvolumen /min, U/P Ratio, mOsmolclearance, Differenz mOsmol Urin minus mOsmol Serum, mOsmolabfall im Urin auf praenarkotische %-Werte, nach Operationen von Hypophysentumoren und hypophysennahen Tumoren zeigt Tabelle 6.

Jahr	Anz. der Pat.	Durch- schnitts- alter der Pat.	Diab. ins. präop.		Diab. ins. postop.		Rez. OP		Halo- thane		Pen- thane		Ethra- ne		NLA		Val. Fenta- nyl	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.Jahr	5	43,80	1	20	4	80	Ø	Ø	Ø	Ø	3	60	1	20	1	20		
2.Jahr	5	36,80	Ø	Ø	3	60	1	20	2	40	2	40			1	20		
3.Jahr	3	29	2	66,66	3	100	1	33,33	1	33,33	2	66,66						
4.Jahr	3	21,60	1	33,33	3	100	Ø	Ø	3	100								
4Jahre	16	32,80	4	25	13	81,25	2	12,50	6	37,50	7	43,75	1	6,25	2	13		

Tabelle 5

Narkosetechniken bei den in 4 Jahren operierten Craniopharyngeomen

	Praeop. Mittelwert und Standardabweichung	Intraop. Mittel- wert und Stan- dardabweichung	Präop. Mittelwert Standard- abweichung
mOsm • / kg Serum	291,00 ± 23,27	293,32± 12,75	296,00± 9,73
mOsm • / kg Urin	815,36 ± 259,65	614,34± 172,88	646,50± 112,42
Urinvol./min		1,35± 1,26	1,50± 0,93
U/P Ratio	2,95 ± 1,26	2,14± 0,60	2,71± 0,40
Milliosmol Clearance		2,22± 1,80	1,70± 0,60
Differenz mOsm/kg Urin - mOsm/kg Blut	541,90 ± 319,06	353,64± 171,56	508,00± 80,46
Freie Wasserclearance	- 0,80 ± 0,88	-1,07± 0,32	
Milliosmol-Abfall im Urin auf praenarkotische Werte		73,79± 21,75	76,56± 22,50
Spez. Uringewicht			1019,02± 7,74

Tab. 6

Prae,- intra- und postoperative Mittelwerte und Standardabweichungen
der gemessenen und berechneten Parameter bei 10 Patienten, die nach Ope-
rationen bei Hypophysentumoren und hypophysennahen Tumoren keinen
Diabetes insipidus entwickelten.

Prae-, intra- und postoperativ zeigen die mOsmolwerte im Serum nur geringe Unterschiede und bewegen sich im Rahmen der Standardabweichung. Ähnliches gilt für die mOsmolwerte im Urin, jedoch fällt hier die gegenüber den intra- und postoperativen Mittelwerten erhöhte praeoperative Standardabweichung auf. Eine Begründung dafür könnte in einem, trotz garantierter Mindestflüssigkeits- und Nahrungsabstinenz- dauer-, unterschiedlichen Hydratationsgrad liegen. Alle Patienten waren zwar seit dem Vorabend nüchtern, bei somnolenten oder stuporösen Patienten muß jedoch berücksichtigt werden, daß wegen der mangelnden Äußerungsfähigkeit sicherlich ein schon länger zurückliegender Durstzustand angenommen werden muß. Die Urinvolumina/min bewegen sich intra- und postoperativ, ebenso wie die mOsmolclearance, im Rahmen der Standardabweichungen. Das gleiche trifft auch auf die praeoperativen, intraoperativen und postoperativen Mittelwerte und Standardabweichungen der U/P Ratio und der Differenz mOsmol Urin minus mOsmol Serum zu. Die mOsmolwerte im Urin erreichen intra- und postoperativ im Rahmen der Standardabweichungen 50 - 100% der praeoperativen mOsmolwerte im Urin. Die zweite Patientengruppe erfaßt 4 Patienten, die außerhalb der Untersuchungszeit, jedoch innerhalb der Beobachtungszeit, innerhalb des 3. - 5. postoperativen Tages einen Diabetes insipidus entwickelten. Diese 4 Patienten hatten praeoperativ keinen Diabetes insipidus. Als Operationsdiagnose lag einmal ein Craniopharyngeom und 3 mal ein Hypophysentumor vor, bei einem der 3 Hypophysentumore

handelte es sich um eine Rezidivoperation. Als Narkoseverfahren erhielten die 3 Patienten mit Hypophysentumoren eine Penthrane, der eine Patient mit dem Craniopharyngeom eine Halothannarkose (Tabelle 7)

Patient	Alter	OP Diagno- se	postop. Diab. ins.	Rez. OP	Halothan	Penthrane
1	K.A.	38	Hypophysen- tumor	☒	☒	☒
2	S.S.	47	"	∅	∅	☒
3	R.G.	30	"	∅	☒	☒
4	R.G.	29	"	∅	∅	☒
5	D.E.	42	"	∅	∅	☒
6	S.J.	66	"	☒	∅	☒
7	N.H.	34	"	☒	∅	☒
8	S.H.	46	"	∅	∅	☒
9	K.R.	10	Craniopha- ryngeom	☒	∅	☒
10	S.E.	42	Metastase hint.Schä- delgrube	∅	∅	☒
11	B.A.	52	Meningeom	∅	∅	☒
12	M.E.	35	Jochbein- osteom	∅	∅	☒
13	P.L.	45	occipitales Falx menin- geom	∅	∅	☒
14	K.G.	17	Verschluß Foramen Monroy	∅	∅	☒

Tabelle 7

Einzelaufstellung des untersuchten Patientengutes nach Operationsdiagnose, Narkoseverfahren und Alter

Auch bei den 4 Patienten, die postoperativ einen Diabetes insipidus entwickelten, waren die prae-, intra- und postoperativen Mittelwerte der Serumosmolalität nicht stark different. Praeoperativ betrugen sie $\bar{x} = 271 \pm 10,47$ mOsmol, intraoperativ stiegen sie auf $\bar{x} = 292,84 \pm 15,21$ mOsmol, um postoperativ annähernd gleich zu bleiben mit Werten von $\bar{x} = 291,08 \pm 21,57$. Dagegen fiel die Urinosmolalität von praeoperativ $\bar{x} = 802,75 \pm 193,30$ mOsmol auf intraoperative Werte von $\bar{x} = 676,62 \pm 243,25$ mOsmol und postoperative Werte von $\bar{x} = 606 \pm 191,38$ mOsmol. Daraus ergaben sich praeoperativ eine U/P Ratio von $\bar{x} = 3,1 \pm 1,04$, intraoperativ $\bar{x} = 2,06 \pm 1,07$ und postoperativ $\bar{x} = 1,88 \pm 1,02$. Das Urinvolumen/min. stieg von intraoperativ $\bar{x} = 0,81 \pm 0,72$ auf $\bar{x} = 1,61 \pm 1,21$ ml/min postoperativ. Die mOsmolclearance stieg von $\bar{x} = 0,98 \pm 0,10$ intraoperativ auf postoperative Werte von $\bar{x} = 3,49 \pm 0,31$ ml/min. Die zusätzlich berechneten Werte, wie die Differenz von mOsmol/kg Urin minus mOsmol/kg Blut, die freie Wasserclearance und der mOsmol-Abfall im Urin auf praenarkotische Werte, sowie das spezifische Urin-gewicht zeigt Tabelle 8 für prae-, intra- und postoperative Untersuchungen.

	Praeoperativer Mittelwert und Standardabweichung	intraop. Mittelwert und Standardabweichung	Postop. Mittelwert u. Standard- abweichung
mOsm./kg Serum	271,00 ± 10,47	292,84 ± 15,21	291,08 ± 21,57
mOsm./kg Urin	802,75 ± 193,30	676,62 ± 243,25	606,00 ± 191,38
Urinvol./min		0,81 ± 0,72	1,61 ± 1,21
U/P Ratio	3,10 ± 1,04	2,06 ± 1,07	1,88 ± 1,02
Milliosmol Clearance		0,98 ± 0,10	3,49 ± 0,31
Differenz mOsm/kg Urin- mOsm./kg Blut	571,00 ± 60,65	301,30 ± 289,78	365,50 ± 102,53
Freie Wasserclearance		-0,06 ± 0,91	-0,54 ± 2,06
Milliosmol -Abfall im Urin auf praenarkotische Werte		77,01 ± 14,15	73,64 ± 24,69
Spez. Uringewicht		1015,40 ± 0,64	1022,25 ± 0,71

Tab. 8.

Prae-, intra- und postoperative Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen und berechneten Parameter bei 4 Patienten, die nach Operationen und Hypophysentumoren und hypophysennahen Tumoren einen Diabetes insipidus entwickelten.

In den Tabellen 9 und 10 sind die Meßergebnisse der beiden Patientenkollektive gegenübergestellt. Zusammenfassend daraus läßt sich als Ergebnis zeigen, daß die intraoperative und postoperative mOsmolbestimmung in Urin und Serum bis 24.00 Uhr des Operationstages keinen Hinweis auf die Entstehung eines Diabetes insipidus liefert.

		10 Patienten ohne Diabetes insipidus Mittelwert und Standardabweichung		4 Patienten mit Diabetes insipidus Mittelwert und Standardabweichung	
mOsm./kg Serum	Präop.	291,00 ±	23,27	271,00 ±	10,47
	intraop.	293,32 ±	12,75	292,84 ±	15,21
	postop.	296,00 ±	9,73	291,08 ±	21,57
mOsm./kg Urin	präop.	815,36 ±	259,65	802,75 ±	193,30
	intraop.	614,34 ±	172,88	676,62 ±	243,25
	postop.	646,50 ±	112,42	606,00 ±	191,38
Urinvol./min	präop.	1,35 ±	1,26	0,81 ±	0,72
	intraop.	"		"	
	postop.	1,50 ±	0,93	1,61 ±	1,21
U/P Ratio	präop.	2,95 ±	1,26	3,10 ±	1,04
	intraop.	2,14 ±	0,60	2,06 ±	1,07
	postop.	2,71 ±	0,40	1,88 ±	1,02

Tab. 9

Gegenüberstellung der Meßergebnisse bei 10 Patienten ohne und 4 Patienten mit postoperativem Diabetes insipidus nach Operationen bei Hypophysentumoren und hypophysennahen Tumoren.

4 Patienten mit
Diabetes insipidus
Mittelwert und
Standardabweichung

10 Patienten ohne Diabetes insipidus
Mittelwert und Standardabweichung

Milliosmol Clearance	präop.			
	intraop.	2,22 ±	1,80	0,98 ± 0,10
	postop.	1,70 ±	0,60	3,49 ± 0,31

Differenz

mOsm/kg Blut

mOsm/kg Urin

präop.	541,90 ±	319,06	571,00 ±	60,65
intraop.	535,64 ±	171,56	301,30 ±	289,78
postop.	508,00 ±	80,46	365,50 ±	102,53

Freie Wasser-

Clearance

präop.				
intraop.	-0,80 ±	0,88	-0,06 ±	0,91
postop.	-1,07 ±	0,32	-0,54 ±	2,06

Milliosmol -Abfall

im Urin auf prä-

narkotische Werte

präop.				
intraop.	73,79 ±	21,75	77,01 ±	14,16
postop.	76,56 ±	22,50	73,64 ±	24,69

Spez. Uringewicht

präop.				
intraop.	1019,02 ±	7,74	1015,40 ±	0,64
postop.			1022,25 ±	0,71

Tab. 10

Gegenüberstellung der Meßergebnisse bei 10 Patienten ohne und 4 Patienten mit postoperativem Diabetes insipidus nach Operationen bei Hypophysentumoren u. hypophysennahen Tumoren.

IV. DISKUSSION

Bei Eingriffen an der Hypophyse, am Hypophysenhinterlappen und am supra-optico-hypophysären Trakt, kann je nach operativem Zugangsweg, Radikalität des operativen Eingriffs und Wachstumsrichtung eines Craniopharyngeoms, Hypophysenadenoms oder hypophysennahen Tumors ein Diabetes insipidus entstehen. Auch die Aussage des Neurochirurgen, daß keine Verletzung des supra-optico-hypophysären Traktes vorliegt, schließt einen postoperativen Diabetes insipidus nicht aus, denn passagere Schwellungen des Hirngewebes oder intracerebrale Microblutungen und Thrombosen können, wenn eventuell auch nur passager, zu Störungen im Wasserhaushalt führen. RANDALL beschrieb 43 Patienten, die nach Operation im Hypophysen- und Hypothalamusbereich eine Polyurie entwickelten. MOSES (1976) beobachtete 8 Fälle von Diabetes insipidus nach Hypophysenoperationen, dabei wurde 2mal ein chromophobes Adenom operiert, in 4 Fällen wurde Yttrium 90 implantiert, einmal wurde ein ektopisches Pinealom operiert und einmal erfolgte die Operation wegen eines Cushing Syndroms. HIRSCH fand in 24,14 %, NYBERG in 16,38 % nach Hypophysenoperationen einen Diabetes insipidus. Die Operationsdiagnosen sind aufgelistet in Tabelle 11. Eigene Untersuchungen an 54 Patienten, die in 4 Jahren an Hypophysentumoren operiert worden waren, zeigten, daß bei 33,3 % der Patienten postoperativ ein Diabetes insipidus auftrat.

Diagnose	RANDALL		MOSES		HIRSCH		NYBERG	
	n	% (n) Polyurie Polydipsie D I	n	% n Polyurie Polydips Diab.ins	n	% n Polyurie Polydipsie Diab.ins.	n	% n Polyurie Polydipsie Diab. ins.
Chromophobes Hypophysen- adenom		(25)		(2)				
Craniopharyngeome		(10)						
Eosinophiles Granulom der Hypophyse		(2)						
Chordome		(2)						
Epidermoidcyste		(1)						
Opticagliom		(1)						
Meningeom		(1)						
Haemoangioendotheliom		(1)						
Hypophysektomie allgemein					29	24,15% (7)	128	16,38% (21)
a) frontale KRANIOTOMIE								
90 _y Implantation				(4)				
Cushing				(1)				
Pinealom				(1)				
		(43)		(8)	29		128	

Tabelle 11

Operationsdiagnosen mit nachfolgendem Diabetes insipidus

RANDALL beobachtete bei 43 Patienten nach Operationen im Hypophysen- und Hypothalamusbereich 4 verschiedene Verlaufsformen Tabelle 12. 12 Patienten entwickelten eine kurze passagere Polyurie, 15 Patienten zeigten die klassische Verlaufsform mit Interphase von normalen Urinmengen und nachfolgender permanenter Polyurie, 10 Patienten zeigten eine permanente Polyurie ohne Zwischenphase und 6 Patienten zeigten eine Polyurie mit Interphase, jedoch ohne normale Urinvolumina und anschließender permanenter Polyurie. Eine Beziehung zwischen präoperativer Hypophysenfunktion und Muster und Intensität der Polyurie konnte er ebensowenig nachweisen, wie eine Beziehung zwischen Tumortyp und Polyuriemuster. Die Intervallzeit zwischen der Operation und dem Auftreten der Polyurie stand in keiner Beziehung zum Typ des Tumors oder zur Menge der Infusion.

Patienten mit postopera- tivem Diabetes insipidus	kurze passagere Polyurie				permanenten Diabetes insipidus				Zeitpunkt des Auftretens der Polyurie (Tage, postoperativ)							
					mit Interphase klassisch, 3phasig		ohne Interphase		mit Interphase ohne Rückbildung auf normale Urin- volumina							
43																
	12				15		10		6		7 24 7 2 2 1					

Tabelle 12

Bestimmung des Zeitpunktes der postoperativen Polyurie und ihre Verlaufs-
formen bei 32 Patienten mit postoperativem Diabetes insipidus
(nach Untersuchungen von Randall)

* 0 = Operationstag

LIPSETT berichtete über 39 Patienten nach Hypophysektomie durch Craniotomie, die zu 56,32% eine sofortige und zu 79,36% eine permanente Polyurie entwickelten. Urinvolumina über 3 ccm/min innerhalb der ersten 24 Stunden wurden als sofortige Polyurie bezeichnet.

Die Vollständigkeit der Hypophysektomie wurde postoperativ untersucht durch Bestimmungen des Spiegels des protein-gebundenen Jods, der Aufnahme von I^{131} , des Urinspiegels, des follikelstimulierenden Hormones und nötigenfalls durch einen Vaginalabstrich. Durch diese Untersuchungen konnte er 3 Gruppen von Patienten beobachten, d.h., 26 Patienten mit kompletter Hypophysektomie, von denen 61,6% eine sofortige und 84,7% eine permanente Polyurie entwickelten, 8 Patienten mit inkompletter Hypophysektomie, von denen 37,5% eine sofortige und 62,5% eine permanente Polyurie entwickelten. Bei 5 Patienten wurde durch die vorgenannten Bestimmungen nicht untersucht, ob die Hypophysektomie vollständig war. Bei diesen Patienten entwickelten sich in 60% eine sofortige und in 80% eine permanente Polyurie. Die beobachteten Polyurieformen, der Zeitpunkt des Auftretens, die Anzahl und die Häufigkeit der postoperativen Polyurie aus seinen Untersuchungen wurden in einer modifizierten Tabelle zusammengestellt und als Tabelle 13 vorgelegt.

Pat. Zahl und operativer Eingriff	Pat. Zahl und Polyurieformen	Zeitpunkt des Auftretens, Anzahl und Häufigkeit der postoperativen Polyurie																																																						
26 KOMPLETTE HYPOPHYSEKTO- MIE	16=16,6%	<table><tr><td>Std.</td><td>4</td><td>6</td><td>8</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>16</td><td>20</td></tr><tr><td>Anzahl</td><td>2</td><td>5</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>%</td><td>12,5</td><td>31,25</td><td>12,5</td><td>6,25</td><td>6,25</td><td>6,25</td><td>6,25</td><td>18,75</td></tr><tr><td>Tage</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>8</td><td>12</td></tr><tr><td>Anzahl</td><td>11</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>%</td><td>49,94</td><td>4,54</td><td>4,54</td><td>4,54</td><td>9,08</td><td>4,54</td><td>13,62</td><td>4,54</td></tr></table>	Std.	4	6	8	10	11	12	16	20	Anzahl	2	5	2	1	1	1	1	3	%	12,5	31,25	12,5	6,25	6,25	6,25	6,25	18,75	Tage	1	2	3	4	5	6	8	12	Anzahl	11	1	1	1	2	1	3	1	%	49,94	4,54	4,54	4,54	9,08	4,54	13,62	4,54
	Std.	4	6	8	10	11	12	16	20																																															
	Anzahl	2	5	2	1	1	1	1	3																																															
	%	12,5	31,25	12,5	6,25	6,25	6,25	6,25	18,75																																															
	Tage	1	2	3	4	5	6	8	12																																															
Anzahl	11	1	1	1	2	1	3	1																																																
%	49,94	4,54	4,54	4,54	9,08	4,54	13,62	4,54																																																
27 INKOMPLETTE HYPOPHYSEK- tomie	3=37,5%	<table><tr><td>Std.</td><td></td><td>6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>20</td></tr><tr><td>Anzahl</td><td></td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>2</td></tr><tr><td>%</td><td></td><td>33,33</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>66,6</td></tr><tr><td>Tage</td><td>1</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Anzahl</td><td>2</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>11</td></tr><tr><td>%</td><td>40</td><td>40</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>20</td></tr></table>	Std.		6						20	Anzahl		1						2	%		33,33						66,6	Tage	1	2							Anzahl	2	2						11	%	40	40						20
	Std.		6						20																																															
	Anzahl		1						2																																															
	%		33,33						66,6																																															
	Tage	1	2																																																					
Anzahl	2	2						11																																																
%	40	40						20																																																
28 HYPOPHYSEK- tomie ohne Prü- fung auf Voll- ständigkeit	5=62,5%	<table><tr><td>Std.</td><td>2</td><td></td><td></td><td>9</td><td>10</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Anzahl</td><td>1</td><td></td><td></td><td>1</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>%</td><td>33,33</td><td></td><td></td><td>33,33</td><td>33,33</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Tage</td><td>1</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Anzahl</td><td>3</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>%</td><td>75</td><td>75</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Std.	2			9	10				Anzahl	1			1	1				%	33,33			33,33	33,33				Tage	1	2							Anzahl	3	1							%	75	75						
	Std.	2			9	10																																																		
	Anzahl	1			1	1																																																		
	%	33,33			33,33	33,33																																																		
	Tage	1	2																																																					
Anzahl	3	1																																																						
%	75	75																																																						
29 HYPOPHYSEK- tomie ohne Prü- fung auf Voll- ständigkeit	4=80%	<table><tr><td>Std.</td><td>1</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Anzahl</td><td>3</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>%</td><td>75</td><td>75</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Tage</td><td>1</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Anzahl</td><td>3</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>%</td><td>75</td><td>75</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Std.	1	2							Anzahl	3	1							%	75	75							Tage	1	2							Anzahl	3	1							%	75	75						
	Std.	1	2																																																					
	Anzahl	3	1																																																					
	%	75	75																																																					
	Tage	1	2																																																					
Anzahl	3	1																																																						
%	75	75																																																						
30 HYPOPHYSEK- tomie ohne Prü- fung auf Voll- ständigkeit	31=79,36%	<table><tr><td>Std.</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Anzahl</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>%</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Tage</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Anzahl</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>%</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Std.									Anzahl									%									Tage									Anzahl									%								
	Std.																																																							
	Anzahl																																																							
	%																																																							
	Tage																																																							
Anzahl																																																								
%																																																								

Tabelle 13
POLYURIE nach Hypophysektomie durch Craniotomie
(Beobachtungen und Untersuchungen nach Lipsett)

Zur Beantwortung der Frage, ob Anaesthetika das Bild eines Diabetes insipidus verursachen können, sind Untersuchungen von PHILBIN (1978) aufschlußreich, der bei Halothan- und Morphinnarkosen die Plasmaspiegel von ADH durch Radioimmunassay bestimmte. 3 Gruppen von je 6 Patienten erhielten während einer Operation am offenen Herzen eine Narkose mit Halothan 0,5 Vol% und 50% Lachgas, in der 2. Gruppe 1mg/kg Morphin und 50% Lachgas und in der 3. Gruppe 2mg/kg KG Morphin und 50% Lachgas. Während der Beatmung wurde ein arterieller PCO_2 von 38 ± 6 torr aufrechterhalten, während der Narkose betrug unter 50% Sauerstoffatmung der PO_2 190 ± 10 torr. Jeweils 30 Minuten nach Incision gemessen, waren die ADH-Spiegel significant angestiegen und zwar in Gruppe 1 bei den Patienten mit Halothannarkose auf 102 ± 29 pg/ml, in Gruppe 2 auf $42,6 \pm 25$ pg/ml und in Gruppe 3 auf $14,5 \pm 7$ pg/ml. Der ADH-Spiegelanstieg wird als eine Streßantwort auf die Operation gedeutet.

Die Urinmenge veränderte sich während der Untersuchung nicht significant, die ADH-Spiegel lagen unterhalb des physiologischen Wertes für eine antidiuretische Wirkung an der Niere. JAFFE und OYAMA meinen, daß alle Narkotika und Inhalationsanaesthetika die ADH-Sekretion stimulieren, während andere Untersucher wie MORAN und PHILBIN (1970) meinen, daß ein Rückgang des Urvolumens während einer Narkose nicht im ADH begründet liegt. Weder Halothan noch Morphin verändert significant die ADH-Spiegel im Blut PHILBIN (1978).

In den eigenen Untersuchungen kamen 4 Halothane und 10 Penthrane-Narkosen zur Anwendung.

Nach längerer IPPB-Beatmung konnte von WHITE 1972 im Tierversuch eine Wasserretention mit Anstieg der Urin-osmolalität und des Urinnatriums, Abfall der Plasmaosmolalität und des Serumnatriums, sowie ein Anstieg des Körpergewichtes nach einem von SCHWARTZ 1957 erstmals beschriebenen Syndrom, dem Syndrom der inadäquaten Sekretion von ADH (SIADHS) als Zeichen einer Störung im Steuermechanismus im Hypothalamo-hypophysären System beobachtet werden. Auch BARATZ konnte 1970 im Tierversuch bei Hunden, die mit IPPB beatmet und Chloralose anaesthetisiert worden waren, einen Anstieg des Urinvolumens und eine Abnahme des ADH-Spiegels von $32 \mu\text{U/ml}$ auf $28 \mu\text{U/ml}$ beobachten. Nach Reduzierung der F_{ETCO_2} (end-tidal CO_2) auf die Hälfte des bei Spontanatmung üblichen Wertes fiel der ADH-Spiegel sogar auf $13 \mu\text{U/ml}$. Plasmaosmolalität, peripherer Blutdruck und Pulmonalarteriendruck änderten sich nicht significant. Ebenfalls in Tierversuchen konnte PHILBIN 1970 nachweisen, daß die Plasma-ADH-Spiegel und die Urinmenge eher vom PaCO_2 als von IPPB beeinflusst werden. Hyperventilation bei Hunden bis auf PaCO_2 - Werte von 19 mmHg zeigten einen Anstieg des Urinflusses und eine Abnahme des ADH-Plasmaspiegels. CO_2 -Zugabe bei gleicher Beatmungstechnik führte zum Anstieg des Plasma ADH-Spiegels und zur Oligurie. Auch hier änderte sich die Plasmaosmolalität nicht significant. 1960 bewies

BARATZ, daß CPPB einen Anstieg des Plasma-ADH-Spiegels bewirkt. Das eigene untersuchte Krankengut wurde mit IPPV beatmet.

Bei 19% seiner Patienten, die längere Zeit mechanisch beatmet worden waren, fand SLADEN 1968: Geringe Gewichtszunahme, röntgenologisch ein Lungenödem, einen geringen Anstieg des Gradienten $P_{Aa}C_2$ von 127 mmHg, eine Abnahme der Vitalkapazität von 29%, einen Abfall des Haematokrit von 13%, eine Abnahme des Serumnatriums von 5,8 m Eq/l und keine peripheren Ödeme. Nach Erreichen einer negativen Wasserbilanz und durch eine Diurese-therapie bildete sich nach seinen Untersuchungen diese Veränderung zurück. VERMA fand 1968 bei 13 von 15 Patienten, die mit IPPB beatmet worden waren, eine verringerte ADH-Aktivität im Plasma. BARTER und SCHWARTZ fanden 1967 einen renalen Salzverlust und eine Hypo-natriaemie bei einer Vielzahl von Patienten, die keine Nieren- oder Nebenniereninsuffizienz hatten. Zuerst bei Patienten mit Bronchialcarcinom beobachtet, fanden sie es bei einer Reihe von Patienten in einer inadäquaten ADH-Sekretion begründet, bei folgenden in der Tabelle 14 aufgelisteten Krankheiten:

1. Maligne Tumore

Lungen-Carcinom
Duodenal-Carcinom
Pankreas-Carcinom
Thymom

2. Störungen des Zentralnervensystems

Meningitis
Schädelverletzungen
Hirnabszeß
Hirntumor
Encephalitis
Guillan-Barré-Syndrom
Akute intermittierende Porphyrrie
Subarachnoidalblutung
Verschiedenes

3. Lungenkrankheiten

Pneumonie
Tuberkulose
Kavernenbildung (Aspergillose)

4. Idiopathisch

Tabelle 14

Vorkommen des Syndroms der Vasopressin-Überproduktion
(nach Bartter und Schwartz (1967)).

VORHERR fand bei 4 von 9 Patienten mit Bronchialcarcinom und der klassischen Manifestation des SIADHS durch Bioassay eine ADH-ähnliche Substanz mit einer antidiuretischen Aktivität von $130-763 \mu$ U AVP/mg des untersuchten Tumormaterials. Antidiuretische Aktivität fand sich nur in einer Metastase dieser 4 Patienten. Der Extrakt eines Pankreasadenocarcinoms hatte keine antidiuretische Eigenschaft, im Gegensatz zur Lebermetastase, die $47 \pm 7 \mu$ U AVP/mg des untersuchten Tumormaterials enthielt. Antidiuretische Plasmaaktivitäten fanden sich nur bei 2 Patienten. Bei seinen Untersuchungen waren die Ergebnisse des Vasopressinimmunoassays ähnlich denen des Bioassays. Nach IVY, der das SIADHS näher eingrenzte, zeigt das SIADHS unter dem Leitsymptom Hyponatriaemie und Serumhypoosmolalität folgende Symptome:

1. Fortwährende Natriumausscheidung im Urin trotz Hyponatriaemie.
2. Gegenüber dem Serum hyperosmolarer Urin.
3. Normale Kreislaufverhältnisse, keine Zeichen der Dehydratation.
4. Vergrößertes Extrazellulärvolumen.
5. Normale Nieren- und Nebennierenfunktion.

Die Patienten zeigten die klassischen Symptome der Wasser-Intoxikation wie Verwirrung, 'Abgeschlagenheit', Kopfschmerz, Erbrechen, Schwindel und Appetitlosigkeit, in späteren Perioden ein Koma. Unter Serumkonzentrationen

von 100 mEq/l können sich nach seinen Untersuchungen schwere neurologische Symptome und Abnormalitäten entwickeln, wie Abnahme oder Verschwinden der tiefen Sehensreflexe, Hyperventilation, Bulbär- oder pseudobulbär-Paralyse und die Zeichen eines positiven Babinski. Als inadäquat wurde die ADH-Sekretion deshalb bezeichnet, weil einer erniedrigten Serumosmolalität kein hypotoner Urin als Zeichen einer erhöhten Wasser-Excretion zugeordnet war, im Sinne eines Versuchs, das Serum auf eine normale Osmolalität zu bringen. Auch bei einem Myxödem wurde ein SIADHS beobachtet GOLDBERG, PETTINGER. Hohe Spiegel von ADH im Plasma fanden FRIEDBERG und VORHERR während und sofort nach Operationen. MORAN konnte 1964 zeigen, daß Hautincisionen und Operationen in Halothane- oder Methoxyfluranenarkose einen erhöhten ADH-Spiegel zur Folge hatten. Bei neurochirurgischem Krankengut fand sich der maximale Anstieg nach Hautschnitt und Zug an der Dura. LANDHOLT berichtete 1972, daß 1 Patient der 126 Patienten, die wegen eines Aneurysmas der arteria communicans anterior des Circulus Willisi operiert wurden, ein SIADHS entwickelte. Hormonspiegel wurden dabei jedoch nicht bestimmt.

Neben zentralen Läsionen können auch Narkosen renal bedingte polyurische Veränderungen hervorrufen, die eine wichtige differentialdiagnostische Bedeutung haben. Unter dem Leitsymptom einer Polyurie wies 1966 erstmals CRANDELL auf eine toxische Nierenschädigung durch Methoxyfluranenarkosen hin.

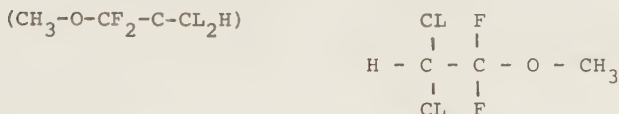


Abb. 2 Summen- und Strukturformel von Methoxyflurane

Er beobachtete bei 17% der Patienten, die eine Methoxyfluranenarkose erhalten hatten, eine toxische Nephropathie, gekennzeichnet durch vasopressinresistente Polyurie von täglich 2,5 bis 4 Litern, Gewichtsverluste für 6-10 Tage, relativ gleichbleibende spezifische Uringewichte, Serum-Natrium- und Serum-Chloridanstieg, Anstieg der Osmolalität. Die Mehrzahl dieser renalen Störungen war vorübergehend für 10-20 Tage, in 3 Fällen fand sich ein erhöhter Blutharnstickstoff für 12,16 und 29 Monate nach dem erstmaligen Auftreten.

Auch PEZZI sah unter dem Leitsymptom Polyurie, daß von 123 Patienten mit abdominalen Eingriffen mit Methoxyfluranenarkosen 20 (16,26%) eine methoxyfluranbedingte Nephropathie entwickelten mit Polyurie, schwerer Dehydration und erhöhten Blutharnstoffwerten. 30% dieser Patienten

verstarben an dieser Nierenschädigung.

Ähnliche Beobachtungen liegen vor von SNYDER, AUSTIN,
ELKINGTON, LEBOWITZ, PANNER, KISTLER.

Eine Übersicht gibt Tabelle 15.

Diesem Symptomenbild der methoxyfluranebedingten Nephro-
pathie mit Polyurie wurde die Bezeichnung gegeben

"High output" renal failure ROSS, AUSTIN, MERCKLE, TAVES.

Autor	Methoxyflurane Narkosen	Nephropathie und Polyurie		Kristalle in Tubuli	Narkose- dauer Std.	Obesitas	exitus	
		n	%				n	%
CRANDELL (1966)	94	16	17			K.A. *		
PEZZI (1966)	123	20	16			K.A.	6	30
SNYDER (1966)								
AUSTIN (1967)	Haemodia- lyse 5	5		4		K.A.	4	80
ELKINGTON (1968)	28	1	3,57	1	6	+		
LEBOWITZ (1969)		1 1			6 4	K.A.		
PANNER (1970)	2	2		1 1	6 4,17	+	2	
KISTLER (1974)	2	1		ø	5,41	ø		
MAZZE (1971)	10	5	50					

* K.A.=Keine Angaben

Tabelle 15

Polyurie nach Methoxyflurane

MAZZE (1971a) verglich 2 Patientengruppen, die Methoxyfluranenarkosen erhalten hatten und konnte zeigen, daß die Patientengruppe mit Methoxyfluranenarkose signifikante Anstiege von Urinvolumen, Serumnatrium, Serumosmolalität zeigten, ebenso wie Gewichtsverlust und eine deutlich verringerte Ansprechbarkeit auf Vaso-pressin. Schon 1964 hatte PADDOCK berichtet, daß 2 von 3 Patienten (66,6%), die eine Methoxyfluranenarkose erhalten hatten, unter den Zeichen einer Uraemie verstarben und der 3. Patient mit verminderter Nierenfunktion überlebte.

Auch CRANDELL (1966), ELKINGTON, FRASZINO, PANNER, MAZZE (1971a) BURBRIDGE, HOLLENBERG, HALPREN, KISTLER berichteten über eine methoxyfluranebedingte Nephropathie ohne Polyurie. In einer vergleichenden Studie mit jeweils 25 Patienten fand MERCKLE einen signifikanten Anstieg der Serumkreatininspiegel und einen täglich zu beobachtenden Abfall der Urinosmolalität bei Patienten mit zunehmendem Alter, die eine Methoxyfluranenarkose erhalten hatten. Diese Veränderungen konnte er bei Gabe von Halothan nicht beobachten. PADDOCK fand in den Nieren von 2 Patienten, die nach einer Methoxyfluranenarkose in einer Uraemie verstorben waren, eine Nephrosklerose und Calciumoxalatkristalle in den Tubuli. Diese Calciumoxalatablagerungen wurden auch von ARTUSIO, CRANDELL (1966)

AUSTIN, CRANDELL (1968), ELKINGTON, PEZZI, PANNER,
KUZUCU und AUFDERHEIDE beobachtet.

Bei 7 von 8 Patienten, bei denen eine Methoxyflurannarkose bei einer Nierentransplantation gegeben wurde, fand BERGSTRAND Oxalatkristalle, nicht jedoch nach Halothan,- Äther- oder Cyclopropannarkosen.

Histologische Untersuchungen der Nieren zeigten Atrophie und Degeneration der tubulären Epithelien, Kristalle in den Tubuli und im Interstitium, sowie eine Fibrose des Interstitiums PADDOCK, KUZUCU, FRASZINO, HOLLENBERG, HALPREN.

FRASZINO fand 1970 bei 7 von 11 Nierenbiopsien (63,6%) von Patienten mit Nierenschädigung, die eine Methoxyflurannarkose erhalten hatten, Calciumoxalatkristalle in den Tubuli. Er meinte, daß Methoxyfluran zu einer Hyperoxalurie führe, wobei sich nach der Polyurie in der Dehydratationsphase während der tubulären Stase Oxalatkristalle formierten.

TAVES und MAZZE (1971b) fanden nach Methoxyflurannarkose stark erhöhte Oxalsäurewerte im Urin. Bei MAZZE (1971b) zeigten alle Patienten, die Methoxyflurannarkose erhalten hatten, einen Anstieg der Oxalessigsäure-Excretion. 5 Patienten mit klinisch deutlicher Niereninsuffizienz und Polyurie (41,6%) zeigten eine Oxalessigsäureexcretion von $286,8 \pm 39,3$ mg/24std. 5 Patienten mit nur laborchemisch erkennbarer Niereninsuffizienz zeigten Werte von $130,6 \pm 51,4$ mg/ 24 Stunden.

Patienten mit Halothannarkosen hatten eine Oxalessigsäure-

excretion von 30 ± 6 mg/24 Stunden praeoperativ, ohne deutliche Veränderungen gegenüber den postoperativen Werten. SILVERBERG verabreichte 9 Patienten Methoxyflurane und 6 Patienten Halothane und beobachtete bei den Patienten mit der Methoxyflurannarkose stärkere Anstiege des Oxalessigsäureausscheidung, jedoch keine Störung der Nierenfunktion oder eine Polyurie. Tierversuche von JEGHERS ergaben aber, daß Oxalate beim Tier eine Anurie und keine Polyurie verursachen.

Nach Untersuchungen von VAN DYKE wird durch mikrosomale Enzyme die Ätherbindung und die Kohlenstoffchlorbindung im Methoxyfluran gespalten. Nach MAZZE (1971b) läuft die Biotransformation des Methoxyflurane nach folgendem Muster ab (Abb. 3).

Auf dem Abbauweg I werden 2 Moleküle HF und 2 Moleküle HCl frei, auf dem Abbauweg II 2 Moleküle HCl Dichloressigsäure und 1 Molekül HF. 2,2 difluoromethoxyessigsäure und Oxalsäure als Stoffwechselprodukte können ausgeschieden werden und wurden von HOLADAY nachgewiesen. Nach seinen Untersuchungen werden 29-35% des absorbierten Methoxyflurane unverändert ausgeatmet, 40% werden dechloriert oxydiert zu 2,2 difluoromethoxyessigsäure. Zu 7-21% wird die Ätherbindung gespalten unter Produktion von CO_2 , Fluoridionen und Dichloressigsäure.

Die anorganischen Fluoride sollen für die Nierenschädigung nach Methoxyfluranenarkosen verantwortlich sein MAZZE (1971b). BOND fand bei Ratten eine polyurische Nierenschädigung nach Fütterung toxischer Mengen von Natrium-Fluorid. Nach TAVES sollen die bei der Meta-

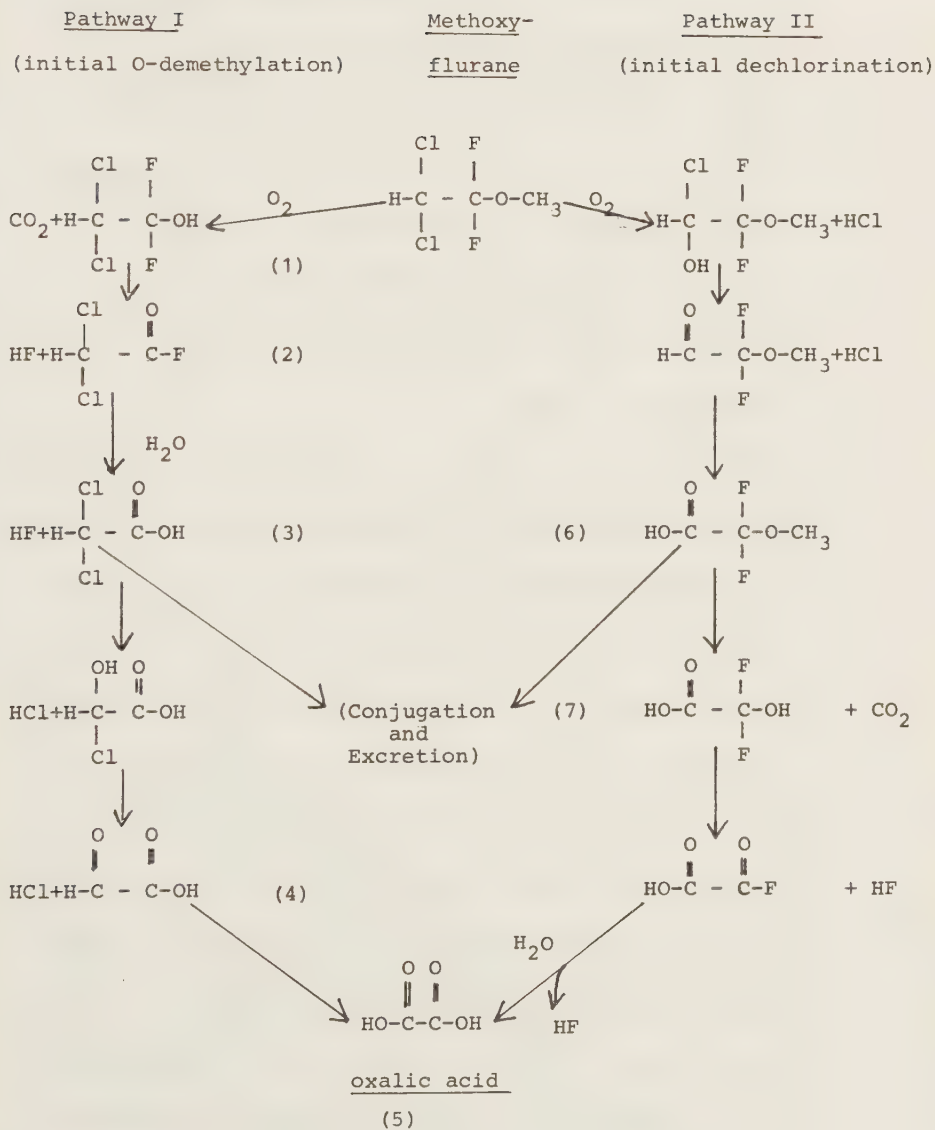


Abb. 3 Biotransformationswege von Methoxyflurane
(MAZZE 1971b)

bolisation des Methoxyflurane anfallenden anorganischen Fluoride die Polyurie verursachen. 3 Patienten mit Methoxyfluranenarkosen hatten erhöhte Spiegel von anorganisch und organisch gebundenem Fluor im Serum und Urin. 1 Patient mit typischer Polyurie und Exitus nach Methoxyflurane hatte 8 Tage nach der Anästhesie noch um das 10fache höhere Fluoridspiegel im Serum als die beiden andern Patienten. Eine Konzentration der anorganischen Fluoride von über 200 μM im Serum scheint nach TAVES nephrotoxisch zu sein.

Auch MAZZE (1971b) fand bei 12 Patienten, die mit Methoxyflurane anästhesiert worden waren, deutliche Anstiege der Spiegel von anorganischen Fluoriden im Serum. 5 Patienten mit klinisch deutlicher Niereninsuffizienz und Polyurie (41,6%) hatten Werte von $190,4 \pm 20,9$ $\mu\text{moles/liter}$ anorganischen Fluorids im Serum. Bei 5 Patienten, deren Niereninsuffizienz nur laborchemisch nachweisbar war, betrugen die Werte $105,8 \pm 17,0$ $\mu\text{moles/liter}$ anorganisches Fluorid im Serum. Bei Patienten, die mit Halothan anästhesiert worden waren, betrug die Konzentration von anorganischen Fluoriden im Serum ca. 1 $\mu\text{mol/liter}$. Bei allen Patienten, die mit Methoxyflurane anästhesiert worden waren, stieg die 24-Stunden-Ausscheidung von anorganischen Fluoriden, ohne Unterschied, ob die Niereninsuffizienz klinisch evident war oder nicht. Die Patienten, die nur Halothannarkose erhalten hatten, zeigten nur einen leichten Anstieg der Ausscheidung von anorganischen Fluoriden. In einer gezielten Untersuchung von anästhesierten, nierengesunden Patienten und Freiwilligen konnte MAZZE (1979) prae-, intra- und postoperative Fluoridspiegel nach Ethrane-, Isoflurane- und

Methoxyflurane-Narkosen vorlegen. Dabei fand sich ein signifikanter Anstieg der Fluoridkonzentration sofort nach Ethrane-Anästhesie, der einen Spitzenwert von $22,2 \pm 2,8 \mu\text{M}$ 4 Stunden nach Anästhesie erreichte. Die durchschnittliche Anästhesiedauer betrug $2,7 \pm 0,3 \text{ MAC}$ Stunde. Nach 2-3 MAC stunden Methoxyflurane-Narkose betrugen die Spitzenwerte Fluoridkonzentration $61 \pm 8 \mu\text{M}$ und fielen bedeutend langsamer ab als nach Ethrane-Narkosen. Bei Isoflurane-Narkosen zeigte sich kein Fluoridanstieg (Abb. 4).

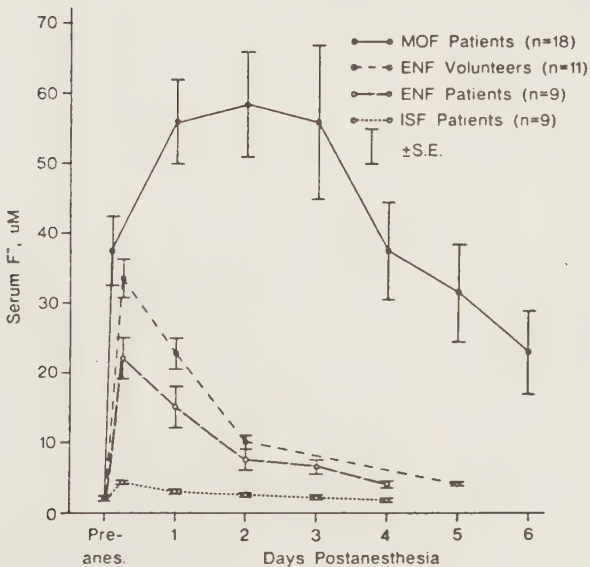


Abb. 4 Serumfluorid-Konzentration vor und nach Ethrane-, Isoflurane- und Methoxyflurane-Narkose (MAZZE 1979)

Nach WISEMAN hemmt anorganisches Fluor verschiedene Enzymsysteme, unter anderem auch den Wirkungsmechanismus des ADH. KISTLER benannte 3 Typen der methoxyfluranbedingten Nierenschädigung. Unter einer leichten Intoxikation, dem Typ I, wird eine transitorische Polyurie, ein Diabetes insipidus renalis beschrieben. Typ II, als mittelschwere Intoxikation zeigt eine normale Diurese bei glomerulärer Insuffizienz. Typ III, die schwere Intoxikation, zeigt ein oligurisch-anurisches Nierenversagen (siehe Tab. 16).

In einer Zusammenstellung von 104 Patienten, die eine Methoxyfluran-Narkose erhalten hatten, zeigte MAZZE 1979, nach Typ der Urinausscheidung aufgeschlüsselt, postoperative Verläufe (Tab. 17).

Urin out put	Pat.anzahl	Verlauf
Polyurie	74	14 Pat. † 60 überlebten mit Nierenfunktionsstörungen
Normal	6	6 †
Oligurie	10	5 † 5 überlebten mit Nierenfunktionsstörungen
ungewiß	14	6 † 8 überlebten mit Nierenfunktionsstörungen
	104	

Tabelle 17

Nierenfunktion nach Methoxyflurane-Narkose MAZZE 1979

	Typ 1: leichte Intoxi- kation	Typ II: mittelschwere Intoxikation	Typ III: schwere Intoxikation
Klin. Haupt- manifestation	polyurisches Nierenversagen (Diabetes insipidus renalis)	glomeruläre Insuffizienz bei genügender Diurese	oligurisch-anurisches Nierenversagen
Diurese	transitorische Polyurie (ADH-resistent)	normale Diurese	Oligurie bis Anurie
Serumwerte	Hypernatriämie + Hyperos- molarität infolge Dehydra- tion, transitorischer Harn- stoff- u. Kreatininanstieg	keine Hypernatriämie transitorischer Harn- stoff-u. Kreatininan- stieg	keine Hypernatriämie Harnstoff u. Kreatinin stark vermehrt
Klinik	Suburämie, Exsikkose	Suburämie bis Urämie	Urämie
Verlauf	meistens Restitutio ad in- tegrum innert Tagen bis Wochen, Konzentrations- fähigkeit während Monaten noch subnormal	Restitutio innert Wo- chen bis Monaten	irreversible Urämie häufig, Dialyse od. Nierentransplan- tation notwendig

1
53
1

Tabelle 16

Methoxyflurane-bedingte Nierenschädigung nach Kistler

In einer Zusammenstellung konnte MAZZE 1979 die Abhängigkeit der Nierentoxizität nach Methoxyfluorane von den Serumfluoridspiegeln und den verabreichten Konzentrationen zeigen. Patienten mit einer subklinischen Toxizität (2,5-3 MAC Stunden; Fluoridspiegel 50-80 μM) hatten eine durch Vasopressin nicht zu beeinflussende verlangsamte Rückkehr zu maximalen praeoperativen Urin-osmolalität und erhöhte Serum-Harnsäure-Konzentrationen. Patienten mit geringer klinischer Toxizität (5 MAC Stunden, Fluoridspiegel 90-120 μM) hatten ebenfalls eine Serum-Hyperosmolalität, Hypernatriämie, Polyurie und eine niedrige Urinosmolalität. Patienten mit klinischer Nierenschädigung (7-9 MAC Stunden, Fluoridspiegel 80-175 μM) hatten sehr deutlich ausgeprägte Abnormalitäten bei den Serum- und Uringrößen mit deutlichem Durst und Polyurie. (Abb. 5)

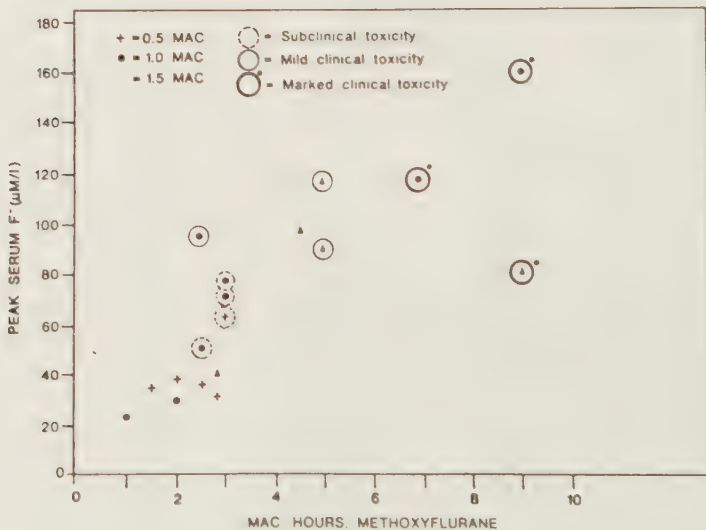


Abb. 5 Spitzenserumwerte von anorganischen Fluoriden und Maß der Nierenschädigung in Abhängigkeit von ansteigenden Methoxyfluorane-Konzentrationen (MAZZE 1979)

75% der beobachteten Patienten, die im eigenen Krankengut nach Eingriffen bei Hypophysentumoren, Craniopharyngeomen und hypophysennahen Tumoren einen Diabetes insipidus entwickelten, hatten eine Narkose mit Methoxyflurane erhalten. Alle diese Patienten hatten praeoperativ keinen Diabetes insipidus, also auch keinen nephrogenen hereditären vasopressinresistenten Diabetes insipidus. Die Tatsache, daß das Syndrom des Diabetes insipidus auf Vasopressingabe ansprach, spricht dafür, daß der Diabetes insipidus als durch den Eingriff bedingt anzusehen ist. LABART gibt als vasopressinresistenten Diabetes insipidus den nephrogenen hereditären Diabetes insipidus an. Spiegel von organischen oder anorganischen Fluoriden, oder Oxalsäure wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Schon ELKINGTON vermutete, daß die progressiven Veränderungen in der Nierenfunktion abhängig sind von der Narkosedauer, dem Alter und dem Gewicht der Patienten. Besonders bei spezifischen Patienten mit traumatischen Operationen, langen Blutdrucksenkungen, schweren Dehydratationen oder anderen Stress-Situationen könnten im Rahmen einer Methoxyflurananästhesie Nierenschäden resultieren.

Die meisten der Operationen, bei denen sich eine Nierenschädigung nach Methoxyfluranenarkosen entwickelte, dauerten 3-6 Stunden CRANDELL.

Das Auftreten des "high output" renal failure Syndroms ist nach TAVES abhängig von der Zeitdauer der Anästhesie, der aufgenommenen Menge des Methoxyflurane, der Metabolisierungsrate des Methoxyflurane und der Clearancerate für organische und anorganische Fluoride.

Diskussion der klinischen- und Laboruntersuchungen
zur Diagnosestellung des Diabetes insipidus

Eine Aufstellung diagnostischer Methoden zur Diagnose-
sicherung eines Diabetes insipidus zeigt Tabelle 17.

- I. ADH-Spiegel-Bestimmung
- II. Stimulationsteste
 - 1. Durstversuch
 - 2. Hickey-Hare-Test, sive Carter-Robbins-Test
 - 3. Nikotin-Test
- III. Teste mit Zufuhr von ADH zur Differentialdiagnose
Diabetes insipidus centralis sive renalis
 - a) Vasopressin-Test
 - b) Depot-Pitressin-Test
- IV. Klinische Symptome
- V. Diagnostische Hilfsmittel, die auf einen Diabetes
insipidus hinweisen können
 - a) Urinmenge
 - b) spez. Gewicht
 - c) kryoskopische Osmolalimetrie
 - 1. osmolale Clearance
 - 2. freie Wasserclearance

Tabelle 17

Aufstellung diagnostischer Methoden zur Diagnose -
sicherung eines Diabetes insipidus.

I. ADH-Spiegel-Bestimmungen

Die exakte Diagnose des zentralen Diabetes insipidus, sowie die Beurteilung seines Schweregrades ist an die Bestimmung des ADH-Spiegels gebunden. Die Bestimmung eines Radioimmunassay und eines Bioassays für ADH im Serum wurde von FREISENHAUSEN vorgestellt. Als Normwert fand FREISENHAUSEN bei 6 normalen Patienten durch Immunoassay eine tgl. Urinexcretion von ADH in der Größenordnung von 6,5 ng bis 18,1 ng. Bei Bestimmung des Bioassays fand er Normwerte zwischen 0,2 ng und 1,8 ng/24 Stunden im Urin. Der Bioassay erbrachte nahezu 10 mal niedrigere Werte der ADH-Excretion als der Immunoassay. Im 18-Stunden-Durstversuch war die ADH-Sekretion, gemessen durch Immuno- und Bioassay, im Urin höher.

Patienten mit centralem Diabetes insipidus hatten eine niedrigere ADH-Excretion als Patienten mit nephrogenem Diabetes insipidus.

Intraoperativ ist der ADH-Bioassay zeitaufwendig und oft nicht spezifisch YOSHIDA.

Der Radioimmunoassay zur Messung von Plasma ADH-Spiegeln erlaubt häufigere Proben und Analysen ROBERTSON, SHIMAOTO.

II. Stimulationsteste

Nach Auffassung von MOSES (1976) ist eine Messung von Plasma- oder Urin ADH nicht nötig, die Diagnose Diabetes insipidus zu sichern, wenn die Möglichkeit besteht, Stimulationsteste anzuwenden. Wenn eine routinemäßige, kurzfristig durchführbare Bestimmung des ADH-Gehaltes im Blut bzw. im Serum nicht zur Verfügung steht, muß die ADH-Sekretion durch indirekte Methoden wie Stimulationsteste überprüft werden.

Indirekte Methoden, die einen Diabetes insipidus anzuweisen können, beruhen auf einer Erregung der Osmorezeptoren, wodurch die elektrolytischen Veränderungen als Symptom der ADH-Wirkung und der Stärke ihrer Wirkung beurteilt werden können. Sie stehen als Stimulationsteste zur Verfügung. Die als auffälligstes Zeichen einen Rückgang der Urinausscheidung und einen Anstieg der Urinkonzentration zur Folge haben. Beschrieben sind folgende Tests:

1. Durstversuch
2. HICKEY-HARE-TEST sive CARTER-ROBBINS-TEST.
3. Nikotintest.

1. Durstversuch

Als einfacher, nicht allzusehr belastender Test steht für die Diagnose des Diabetes insipidus der Durstversuch zur Verfügung, die Methoden sind in einschlägigen Lehrbüchern angegeben. Im Durstversuch erscheint ein Diabetes insipidus nach LABHART als wahrscheinlich, wenn:

1. Die Urinmenge nicht oder nur wenig abnimmt,
2. das spezifische Gewicht nicht über 1008 steigt,
3. die Urinosmolalität nicht über 300 mOsm/kg H₂O ansteigt und
4. das Patientengewicht um 3-5% abnimmt.

Eine Kontraindikation zur Durchführung des Durstversuches ist die Niereninsuffizienz mit Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen.

Die Gefahren des Durstversuches liegen in einer Exsiccose mit eventuell cerebralen Symptomen und Kreislaufkollaps, besonders bei Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom. Deshalb müssen unter Umständen die zumutbaren Zeiten des Durstversuches reduziert werden, bzw. der Versuch muß eventuell ganz abgebrochen werden.

Die bei Normalpatienten ermittelten Werte von Serum,- und UrinOsmolalität bei unterschiedlich langen Durstversuchen der Autoren PRRICE, HIRSCH, MOSES, MÜLLER, zeigt Tabelle 18.

Untersuchungsmethode: Durstversuch bei Normalpatienten				
Untersuchung	Autor	Patienten- zahl	Diagnose	Osmolalität in mOsm/kg
				Serum Urin
3 Std. - Durstversuch	PRICE 1966	29	Normalpatienten	289 (285-295) 793 (424-1112)
17 Std.-Durstversuch	HIRSCH 1971	8	Normalpatienten	288 ± 5,2
17 Std.-Durstversuch	MÜLLER 1972	8	Normalpatienten	constant 972 ± 102 973 ± 103
Differenzierter Durstversuch	MOSES 1972		Normalpatienten	290 ± 5 800 ± 200

Tabelle 18
Osmolalitätsbestimmungen im Durstversuch bei
Normalpatienten

Bei 7 Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom fand HIRSCH im 17-stündigem Durstversuch:

1. Die Gewichtsabnahme significant erhöht gegenüber dem Kontrollkollektiv ($2,8 \pm 1,15$ kg)
2. Die Gesamtausscheidung significant erhöht gegenüber dem Kontrollkollektiv.
3. Die größte erreichbare Harnkonzentration significant erniedrigt ($\bar{x} = 303 \pm 185$ mOsm/kg), eine schwach significant erhöhte Serumkonzentration von $\bar{x} 296 \pm 9$ mOsm/kg.

Pathologische Harnkonzentrationsleistungen von weniger als 400 mOsm/kg konnten durch Carter-Robbins-Test und osmotische Diurese als pathologisch und kennzeichnend für einen Diabetes insipidus festgestellt werden HIRSCH. MÜLLER gab als Untergrenze für die höchste Urinosmolalität 500 mOsm/kg an.

Beträgt die höchste erreichte Urinkonzentration weniger als 400 mOsm/kg, so ist die Diagnose Diabetes insipidus sicher HIRSCH.

Bei Harnkonzentrationsleistungen von mehr als 700 mOsm/kg im Durstversuch besteht keine Störung in der Regelung des Wasserhaushaltes HIRSCH.

MÜLLER gibt als Untergrenze eine höchste Urinosmolalität von 750 mOsm/kg an.

Bei eindeutig pathologischem Durstversuch ist ein Anstieg der Serumosmolalität ≤ 6 mOsm/kg obligatorisch.

Bei Urinkonzentrationsleistungen zwischen 400 und 700 mOsm/kg reicht der Durstversuch allein zur Diagnostik nicht aus. Nach MÜLLER ist der Grenzbereich zwischen 500 und 750 mOsm/kg KG nicht zum Ausschluß eines Diabetes insipidus beweisend.

22 hypophysenoperierte Patienten, bei denen klinisch kein polyurisch-polydipsisches Syndrom vorlag, zeigten im Durstversuch eine signifikante Einschränkung der Konzentrationsleistung von 796 ± 119 mOsm/kg, gegenüber dem Normalkollektiv mit $972,6 \pm 103$ mOsm/kg HIRSCH, MÜLLER.

Die Serumosmolalität (Normalbereich 277 - 301 mOsm/kg) stieg bei Normalpatienten und hypophysenoperierten Patienten ohne Polydipsie und Polyurie während des Durstversuches nicht an.

Urin- und Plasmaosmolalitätsveränderungen im Durstversuch und nach Gabe von 5 E Pitressin sc. zeigte MOSES 1972 in Tabelle 19 für Normalpatienten und Patienten mit Polyurie.

Klinischer Status	Urin-Osmolalität gleichbleibender Wert (mOsm/kg)	Anstieg der Urin- osmolalität nach ADH-Injektion (%)	Plasma Osmolalität gleichbleibender Wert (mOsm/kg)
Normal	800 ± 200	≤ 5	290 ± 5
Diabetes insipidus (schwer)	168 ± 59	> 50	306 ± 12
Diabetes insipidus (partiell)	438 ± 116	> 9	294 ± 4
nephrogener Dia- betes insipidus	96 ± 151 (Grenzbereich)	> 50	302 - 320 (Grenzbereich)
primäre Polydypsie	696 ± 140	< 5	289 ± 5

Tabelle 19

Plasma- und Urinosmolalität im Durstversuch und nach Gabe
von ADH bei polyurischen Zuständen und bei Normalpatienten

(Nach MOSES 1972)

Der Durstversuch oder eine genaue Flüssigkeitsrestriktion mit mOsmol-Bestimmungen im Urin und Serum zur Früherkennung von später auftretenden polyurischen Zuständen, ist am Operationstag nicht durchführbar:

1. Wegen intraoperativ nicht genau meßbaren Blut- und Flüssigkeitsverlusten.
2. Wegen Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Intra- und Extracellulärräumen unter der Narkose.
3. Wegen Gefäßdilatation durch Anaesthetika mit konsekutivem relativem Volumenmangel und dem Erfordernis, aus den daraus resultierenden Kreislagsituationen Volumen zuzuführen.

2. Hickey- Hare-Test sive Carter-Robbins-Test.

1947 von Hickey und Hare in die klinische Diagnostik eingeführt, erfordert der Hickey-Hare-Test die Bestimmung von Harnvolumen, Glomerulum-Filtrat und Chloridkonzentrationen in Serum und Urin. Wegen des großen methodischen Aufwandes setzte sich die Versuchsanordnung von Carter und Robbins durch, die das Verhalten der Harnausscheidungs menge nach der Natrium-Chlorid-Infusion als Zeichen der ADH-Einwirkung wertet. Als Natrium-Chlorid-Lösung wird zumeist eine hyperosmolare, 2,5%ige Natrium-Chlorid-Lösung verwendet. Nach dem Carter-Robbins-Test ist ein Diabetes insipidus wahrscheinlich, wenn die Harnausscheidungs menge nicht um mindestens 70% zurückgeht und Harnkonzentration um 300 mOsm/kg und mehr ansteigt
HIRSCH.

Die Schwierigkeiten dieses Testes liegen darin, durch Zufuhr eine genügende Basisharnausscheidung herzustellen, die mindestens 5ml/min betragen sollte, um Veränderungen überhaupt festzustellen.

(z.B. bei Herzinsuffizienz, Ödemneigung, HVL-Insuffizienz) .
Außerdem besteht die Gefahr des Lungenödems bei Patienten mit Herz-Kreislaufferkrankungen.

HIRSCH fand bei 5 hypophysektomierten Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom im Carter-Robbins-Test keine Abnahme des Harnflusses sondern sogar noch eine Zunahme, keinen deutlichen Anstieg der Harnkonzentration. Die Serumosmolalität in den verschiedenen Phasen des Carter-Robbins-Testes ließ keine Unterschiede zwischen einzelnen Patienten erkennen.

3. Nicotin-Test

Im Nicotintest werden 2mg Nicotin Salicylat i.v. gegeben, bei Rauchern muß die Dosis erhöht werden. Durch Nicotin kommt es zur Vasopressinausschüttung, die Problematik dieses Testes liegt in der individuell verschiedenen Reizschwelle für die Vasopressinausschüttung und dem Erbrechen der Patienten.

III. Teste mit Zufuhr von ADH

1. Vasopressin-Test

Bei dem Vasopressintest wird synthetisches Lysin-Vasopressin injiziert. Die Gefahr besteht in seiner Anwendung bei Hypertonikern und Coronarkranken, da es zu Blutdruckanstiegen um ca. 50 mmHg kommen kann. Dieser Test ist jedoch besonders geeignet zur Differentialdiagnose des Diabetes insipidus zentralis versus renalis.

2. Depot-Pitressin-Test

Das Prinzip besteht in der Gabe von 5 E Pitressin-Tanatom i.m., wodurch es zur Abnahme der Urinmenge und zum Anstieg der Urinkonzentration kommt. Auch dieser Test ist besonders geeignet zur Differentialdiagnose Polydipsie versus Diabetes insipidus.

Intraoperativ und besonders bei Schädelhirnverletzten haben diagnostische Tests (Hickey-Hare-Test, Carter-Robbins-Test, Natrium-Chlorid-Test, Durstversuch, Nikotintest) keine Bedeutung, da sie ohne Mitarbeit des Patienten zu unexakt sind und auf technische Schwierigkeiten stoßen.

FRAHM, LABHART, PRELLWITZ, PETERS.

IV. Klinische Symptome

Klinische Symptome der Dehydratation, wie psychomotorische Erregungszustände, Hyperthermie, Tachykardie und Hypertonie können auch als Symptome besonders des Schädelhirntraumas ohne Dehydratation auftreten.

V. Diagnostische Hilfsmittel

Die einfache, tägliche Bestimmung der Urinmenge ist zur Diagnosesicherung des Diabetes insipidus nicht entscheidend, wenngleich man bei täglichen Urinmengen von mehr als 2 l von einer Polyurie spricht MÜLLER.

Die Bestimmung des spezifischen Gewichtes ist für die Diagnose eines Diabetes insipidus nicht aussagefähig, außerdem ist der Schweregrad des Diabetes insipidus darin nicht

beurteilbar HIRSCH, MÜLLER 1972, ISAAKSON.

Nach LABHART ist das wichtigste und obligatorische Symptom des Diabetes insipidusnephrosys eine Polyurie über 5000 ml in 24 Stunden und ein spezifisches Gewicht des Urin unter 1005.

Zur Messung der Konzentration osmotisch wirksamer ionisierter Teilchen in Serum und Harn wird die Kryoskopie verwendet, erstmals von KORANY angewendet. Als Maßeinheit gilt das Osmol bzw. mOsmol. Dabei bezeichnet die Osmolarität die Konzentration osmotisch wirksamer Teilchen pro Gewichtseinheit (mOsmol/kgWasser) die Osmolarität pro Volumeneinheit (mOsmol/ltr. Wasser)

Als Normwert für die Osmolarität gelten 280 ± 6 mOsmol/kg Wasser im Serum und 900 - 1400 mOsmol/kg im Harn.

Osmolaritätsbestimmungen werden weniger durch Störfaktoren, wie zum Beispiel höheres Molekulargewicht von Proteinen beeinflusst, als die Messung des spezifischen Gewichtes und kann nach MOSES 1972 zur Differenzierung von polyurischen Syndromen benutzt werden.

"Osmolale Clearance" (C_{Osm})

Die "osmolale Clearance" (C_{Osm}) bezeichnet das Flüssigkeitsvolumen, in dem die pro Minute ausgeschiedenen Harnfixa (mOsm/min) gelöst sind. Ist der ausgeschiedene Harn serumisoton, so entspricht die jeweilige Menge also genau der "osmolalen Clearance".

$$C_{\text{Osm}} = \frac{U_{\text{Osm}}}{S_{\text{Osm}}} \times V_{\text{min}}$$

"Freie Wasserclearance"

Ein hypotoner Urin enthält außer der osmolalen Clearance noch einen weiteren Volumenanteil an osmotisch freiem Wasser, der "freien Wasserclearance" (C_{H_2O})

$$C_{H_2O} = \dot{V} - C_{osm}$$

Die freie Wasserclearance hat bei hypotonem Urin einen positiven, bei hypertonem Urin einen negativen Wert.

Je nachdem, ob die Urinosmolalität größer oder kleiner als die des Plasmas ist, wird der Bruch größer oder kleiner als 1 und die Summe bzw. das Produkt negativ.

Eine negative freie Wasserbilanz besagt, daß Vasopressin zur Anwendung kommt LABHART.

Zur Berechnung der freien Wasserclearance sind eine exakte Osmolalitätsbestimmung und die Bestimmung der osmolalen Clearance erforderlich.

Zusammenfassung

Die unzureichende Kenntnis eines intraoperativ auftretenden Diabetes insipidus nach neurochirurgischen Operationen und Schädelhirntraumen, modifiziert durch die speziellen Bedingungen der Operation und Narkose, führte zu intraoperativen, serienmäßigen und kontinuierlichen Urinvoluminabestimmungen und Mosmolbestimmungen im Serum und Urin. Ziel war es, Parametergrößen zu finden, die, in Vergleich gesetzt zu den Ergebnissen prae-, intra-, und postoperativer Vergleichsuntersuchungen, einen Hinweis lieferten, ob mit dem Auftreten eines postoperativen Diabetes insipidus zu rechnen sei. Auf die verschiedenartigen Störungen, die während einer Operation und einer Narkose im Hypothalamo-neurohypophysären Steuersystem eintreten, wurde näher eingegangen, besonders in Differentialdiagnose zu einem narkosebedingten Diabetes insipidus renalis. Krankheiten, die zu einem Diabetes insipidus führen können und somit praeoperativ den Anästhesisten auf dieses Krankheitsbild des Diabetes insipidus hinweisen können, wurden dargestellt. Die wichtigsten klinischen und Laboruntersuchungsmethoden wurden vorgestellt unter besonderer Berücksichtigung der Kryoskopie.

Es zeigte sich, daß zur frühzeitigen Beurteilung der Frage, ob ein Diabetes insipidus auftritt, die Kryoskopie als einfache, schnell durchzuführende, indirekte, wenig belastende und gut reproduzierbare Methode gute Anhaltswerte liefern kann, wenn ein ADH-Mangel schon Auswirkungen im osmotischen Gleichgewicht hat. Von 14 untersuchten Patienten entwickelten 4 postoperativ vom 3.-5. Tag einen Diabetes insipidus. Intraoperative Mosmolbestimmungen im Serum und Harn zeigten keine significanten

Unterschiede zur Patientengruppe von 10 Patienten, die postoperativ keinen Diabetes insipidus entwickelten. Ob ein Radioimmunoassay des ADH-Spiegels bei Patienten, bei denen die Entwicklung eines Diabetes insipidus erwartet werden muß, als spezifischerer, genauerer und frühzeitiger verwertbarer Test anzusehen ist, muß beurteilt werden, wenn standardisierte Methoden zu seiner Bestimmung zur Verfügung stehen.

Lebenslauf

Am 24. Oktober 1943 wurde ich als erstes von drei Kindern der Eheleute Josef Diening und seiner Ehefrau Johanna, geb. Famula, in Bocholt in Westfalen geboren. Im Juli 1945 zogen wir nach Oberhausen - Osterfeld.

Im Alter von 6 Jahren wurde ich Oktober 1950 in die Rothebusch-Volksschule eingeschult. Nach 4 Jahren wurde ich Ostern 1954 Schüler des Staatlichen Gymnasiums mit altsprachlichem Zweig in Oberhausen, wo ich im März 1963 mein Abitur bestand.

Im April 1963 immatrikulierte ich mich an der Universität zu Köln für die medizinische Fakultät, wo ich im Juli 1969 mein Staatsexamen bestand.

Nach Abschluß meiner Medizinalassistentenzeit, - 4 Monate Chirurgie im Krankenhaus Porz bei Köln Chefarzt Prof. Dr. med. Posth, 4 Monate innere medizinische Klinik am Krankenhaus Köln-Merheim Chefarzt Prof. Dr. med. Buchborn, 4 Monate Assistentenzeit am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Köln Leitung Prof. Dr. med. Tönnis, - erhielt ich am 30. September 1970 meine Approbation und arbeitete seit dem 1. Oktober 1970 in der Anaesthesieabteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses in Köln - Hohenlind unter Chefarzt Dr. med. Karl Weber und seit dem 1. Januar 1973 am Institut für Anaesthesiologie der Universität Düsseldorf unter Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Zindler.

Mit Wirkung vom 5. Dezember 1974 erhielt ich die
Anerkennung als Facharzt für Anaesthesie. Seit dem
1.10.1976 bin ich leitender Arzt der Abteilung für
Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin des
Marienhospitals in Gelsenkirchen.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. K. Huse, akademischer
Rat des Institutes für Anaesthesiologie der Medi-
zinischen Einrichtungen der Universität Düsseldorf,
danke ich herzlich für die Überlassung des Themas
und seine wertvollen Anregungen bei der Anfertigung
der Arbeit.

Aufderheide A.C., Duluth, Minn,
Renal Tubular Calcium Oxalate Crystal Deposition
Arch. Path., 92, 162, 1971

Austin W.H., Villandry P.J.,
Methoxyflurane and Renal Function
Anesthesiology 28, 637, 1967

Artusio J.F., Poznak A., Hunt R.E., Tiers F.M.,
Alexander M.,
A Clinical Evaluation of Methoxyflurane in man
Anesthesiology 21, 512, 1960

Baratz R.A., Ingraham R.C.,
Renal hemodynamics and antidiuretic hormone release
associated with volume regulation
Amer J. Physiol. 198, 565, 1960

Baratz R.A., et al
Urinary output and plasma levels of antidiuretic hormone
during intermittent positive-pressure breathing in the dog
Anesthesiology 32, 17, 1970

Bargmann W.,
Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
3. Aufl. (Thieme, Stuttgart 1969)

Bartter F.C., Schwartz W.B.,

The Syndrome of inappropriate Secretion of Antidiuretic
Hormone

American Journal of Medicine 42, 790, 1967

Bergstrand A., Collste L.G., Franksson C.,

Glas J.E., Löfström B., Magnusson G., Nordenstam H.,
Werner B.,

Oxalosis in renal Transplants following Methoxyflurane
Anaesthesia

Brit. J. Anaesth. 44, 569, 1972

Billenstien D.C., Leveque T.F.,

The Reorganization of the Neurohypophyseal Stalk
Following Hypophysectomy in the Rat

Endocrin. 56, 704, 1955

Bond A.M., Murray M.M.,

Kidney Function and Structure in chronic Fluorosis

Br. J. exp. Path. 33, 168, 1952

Buchborn E.,

Störungen der Harnkonzentration in:

Handbuch der inneren Medizin 5.Aufl.

Nierenkrankheiten Bd. VIII 1, S. 491-673

Hrsg. H.Schwigh, Berlin, Heidelberg, New York Springer 68

Burbridge N.J., Farman J.V., Hains J.D.,
Renal failure and methoxyflurane
Brit. J. Anesth. 44, 895, 1972

Carter A.C., Robbins J.,
The use of hypertonic saline infusions in the differential
diagnosis of diabetes insipidus and psychogenic polydipsie
J. clin. Endocr. 7, 753, 1947

Cermak P., Mrázek R.,
Diabetes insipidus. Ernste Komplikationen kraniozerebraler
Verletzungen
Wien. klin. Wschr. 77, 326, 1965

Crandell W.B., Pappas S.G., Macdonald A.,
Nephrotoxicity Associated with Methoxyflurane Anesthesia
Anesthesiology 27, 591, 1966

Crandell W.B., Macdonald A.,
Nephropathy Associated with Methoxyflurane Anesthesia
JAMA 205, 174, 1968

Dingman J.F., Jessiman A.G., Despointes R.H.,
Hammond W.G., Matson D.D., Emerson K.Jr., Moore F.D.,
Residual Neurohypophyseal Function in Hypophysectomized man
The New England Journal of Medicine 260, 997, 1959

Dorfman M.S.G., Ruark M.G.W., Agus Z.S., Jacobs R.L.,
Young R.L.,

Transient Diabetes insipidus with elevated serum
Osmolarity associated with "Benign" Febrile Illness
Arch. Intern. Med. 137, 1479, 1977

Van Dyke R.A., Chenoweth M.B.,
Metabolism of volatile anesthetics
Anesthesiology 26, 348, 1965

Elkington S.G., Goffinet J.A., Conn H.O.,
Renal and Hepatic Injury Associated with Methoxyflurane
Anesthesia
Ann. Intern. Med. 69, 1229, 1968

Frahm H., Smejkal V.,
Hemmung der Polydipsie und Polyurie durch Tegretal bei
hypophysenoperierten Patienten und bei Kranken mit
Diabetes insipidus
Med. Welt (Stuttg.) 20, 1529, 1969

Fraschino J.A., Vanamee P., Rosen P.P.,
Renal Oxalosis and Azotemia after Methoxyflurane Anesthesia
The New England Journal of Medicine 283, 676, 1970

Frascino J.A., with the technical assistance of
O'Flaherty J., Olmo C., Rivera S.,
Effect of inorganic fluoride on the renal concentrating
mechanism. Possible nephrotoxicity in man
J. Lab. Clin. Med. 79, 192, 1972

Freisenhausen H.D., Frahm H., Ulrich C., Burghard R.,
Comparison of Radioimmunassay and bioassay for human
antidiuretic hormone (ADH) in urine
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 173, 155, 1973

Friedberg V., Vorherr H.,
Adiuretinuntersuchungen im Blut und Urin während und nach
Operationen.
Klin. Wschr. 38, 1155, 1960

Goldberg M., Reivich M.,
Studies on the mechanism of hyponatremia and impaired
water excretion in myxedema
Ann. Intern. Med. 56, 120, 1962

Glauser F.L.,
Diabetes insipidus in hypoxemic encephalopathy
JAMA 235, 932, 1976

Gjullermin R.,

Physiologie und klinische Bedeutung hypothalamischer
und extrahypothalamischer Hirnpeptide

Triangel (Sandoz, Basel) 15, 1, 1976

Hansen O.H.,

Fat Embolism and Post-Traumatic Diabetes insipidus

Acta Chir. Scand. 136, 161, 1970/1969

Hirsch F.,

Zur klinischen Diagnostik des Diabetes insipidus

Dissertation München 1971

Hickey R.C., Hare K.,

The renal excretion of chloride and water in diabetes
insipidus

J. clin. Invest. 23, 768, 1944

Melady D.A., Rudofsky S., Treuhaff P.S.,

The Metabolic Degradation of Methoxyflurane in man

Anesthesiology 33, 579, 1970

Mollerberg N.K., McDonald F.D., Corran R., Chivanek F.G.,

Warhol M., Vandam L.D., Merrill J.P.,

Intoxication acute oliguric renal failure: a complication
of methoxyflurane anesthesia

New Eng. J. Med. 877, 1972

Isfort A.,

Der Chirurg und das Schädelhirntrauma

Hefte zur Unfallkunde 84

Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1965

Ivy H.K.,

The syndrome of inappropriate secretion of Antidiuretic hormone

Med. Clin.N.Amer. 52, 817, 1968

Jaffe J.H., Martin W.R.,

The Pharmacological Basis of therapeutics

Macmillan New York 5th edition, 252, 1975

Jazra S., Berndt V.,

Das posttraumatische Diabetes insipidus Syndrom

Dtsch.Med.Wschr. 103, 114, 1978

Jeghers H., Murphy R.,

Medical Progress: Practical Aspects of Oxalate Metabolism

The New England Journal of Medicine 233, 208, 1945

Kistler H.J., Schwitter W., Baumann U.,

Die methoxyfluranebedingte Nephropathie

Schweiz.Med.Wschr. 104, 162, 1974

Korányi A.,

Physiologische und klinische Untersuchungen über den
osmotischen Druck thierischer Flüssigkeiten
Zeitschrift für klinische Medizin 34, 1, 1898

Kuzucu E.Y.,

Methoxyflurane, Tetracycline and Renal Function
JAMA 211, 1162, 1970

Labhart A.,

Das hypothalamo-neurohypophysäre System
Klinik der inneren Sekretion
Springer Verlag Heidelberg, Berlin, New York 1971

Landolt A.M., et al.

Disturbances of the serum electrolytes after surgery
of intracranial arterial aneurysms
J. Neurosurg. 37, 210, 1972

László F.A., Wied D.,

Antidiuretic Hormone Content of the Hypothalamo-Neuro-
hypophysial System and urinary Excretion of Antidiuretic
hormone in rats during the Development of Diabetes insi-
pidus after Lesions in the pituitary stalk
J. Endocrin. 36, 125, 1966

Lebowitz M.H.,

Nephrogenic Diabetes insipidus following Methoxyflurane
Anesthesia
Anesth. Analg. 48, 233, 1969

Lipsett M.B., Maclean J.P., West C.D.,
 Li M.C., Pearson O.H.,
 An Analysis of the Polyuria induced by Hypophysectomy
 in man
 J. Clin. Endocrinol. 16, 183, 1956

Lloyd C.W., Pierog S.,
 Studies of the Antidiuretic Activity of blood and Hypo-
 thalamus of Hypophysectomized rats
 Endocrin. 56, 718, 1955

Mazze R.I., Shue G.L., Jackson S.H.,
 Renal Dysfunction Associated with Methoxyflurane Anesthesia
 JAMA 216, 278, 1971 a

Mazze R.I., Trudell J.R., Cousins M.J.,
 Methoxyflurane Metabolism and Renal Dysfunction
 Anesthesiology 35, 247, 1971 b

Mazze R.I.,
 Anesthesia and Nephrotoxicity
 Vortrag für den Zentraleuropäischen Anästhesiekongreß
 XVI. Gemeinsame Tagung der Deutschen, Schweizerischen
 und Österr. Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation
 und Intensivtherapie am 5.9.1979 in Innsbruck

Merkle R.B., McDonald F.D., Waldman J., Maynard G.D.,
 Petit J., Fleming P.J., Murray W.J.,
 Human Renal Function following Methoxyflurane Anesthesia
 JAMA 218, 841, 1971

Moran W.H., Mittenberger F.W., Shuayb W.A. et al
 The relationship of antidiuretic hormone secretion to
 surgical stress
 Surgery 56, 99, 1964

Moses A.M., Miller M.,
 Urine and Plasma Osmolality in Differentiation of Polyuric
 States
 Postgrad. Med. 52, 187, 1972

Moses A.M., Miller M., Streeten D.H.P.,
 Pathophysiologic and Pharmacologic Alterations in the
 Release and Action of ADH
 Metabolism 25, 697, 1976

Mrázek R.,
 Posttraumatischer Diabetes insipidus
 Zentralblatt für Chirurgie 6, 211, 1965

Müller O.A., Ascher S., Fahlbusch R., Hirsch F., Kluge F.,
 Moll H.C., Scriba P.C.,
 Zur Diagnostik des Diabetes insipidus unter besonderer
 Berücksichtigung hypophysektomierter Patienten
 Acta Neurochirurgica 26, 179, 1972

Nyberg P.J.,
 Operative und endocrinologische Resultate nach Entfernung
 hormonell inaktiver Hypophysenadenome durch frontale
 Kraniotomie
 Schweiz. Med. Wschr. 108, 201, 1978

Orloff J., Handler J.S.,

The cellulär mode of action of antidiuretic hormone

Amer. J.Med. 36, 686, 1964

Orthner H., Meyer Eu.,

Der posttraumatische Diabetes insipidus

Acta Neurosurg. 30, 216, 1967

Oyama T., Kimura K.,

Plasma levels of antidiuretic hormone in man during ethyl ether anesthesia and surgery

Can. Anesth. Soc.J. 17, 495, 1970

Paddock R.B., et al

The effects of methoxyflurane on renal function

Anesthesiology 25, 707, 1964

Panner B.J., Freeman R.B., Roth-Moyo L.A., Markowitch W.,

Toxicity following Methoxyflurane Anesthesia

JAMA 214, 86, 1970

Pessin M.S.,

Transient diabetes insipidus in the Landry-Guillan-Barré syndrome

Arch. Neurol. 27, 85, 1972

Peters G.,

Die gedeckten Gehirn- und Rückenmarksverletzungen

In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie

Bd. 13/2

Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg

Pettinger W.A., et al

Inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to myxedema
New Engl. J.Med. 272, 362, 1965

Pezzi P.J., et al

Methoxyflurane and Renal Toxicity
The Lancet 1, 823, 1966

Philbin D.M., Baratz R.A., Patterson R.W.,

The effect of carbon dioxide on plasma antidiuretic hormone
levels during intermittent positive-pressure breathing
Anesthesiology 33, 345, 1970

Philbin D.M., Coggins C.H.,

Plasma Antidiuretic hormone levels in cardiac Surgical
patients during morphine and halothane anesthesia
Anesthesiology 19, 95, 1978

Porter R.J., Miller R.A.,

Diabetes insipidus following closed head injury
J.Neurol. 11, 258, 1948

Prellwitz W.,

Klinisch-chemische Diagnostik
Thieme Stuttgart 1976

Price J.D.E., Lauener R.W.,

Serum and Urine Osmolalities in the differential Diagnosis
of Polyuric states
J.clin. Endocrin. 26, 143, 1966

Randall R.V., Clark E.C., Dodge H.W., Love J.G.,
Polyuria after operations for tumors in the region of
the hypophysis and hypothalamus
The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
20, 1614, 1960

Robertson G.L., Mahr E.A., Athar S., et al
Development and clinical application of a new method for
the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma
J. Clin. Invest. 52, 2340, 1973

Ross M., Tucker,
Comment
Anesth. Analg. 48, 236, 1969

Rothschild M., Shenkman L.,
Diabetes insipidus following Cardiorespiratory Arrest
JAMA 238, 620, 1977

Rupe C.E., Marvel H.R., Ryan R.J., et al
Typhus fever (Brill's disease) complicated by diabetes
insipidus
JAMA 155, 433, 1958

Shimamoto L., Murase T., Yamaji T.,

A heterologous radioimmunoassay for arginine vasopressin

J.Lab.Clin.Med. 87, 338, 1976

Shucart W.A., Jackson I.,

Management of diabetes insipidus in neurosurgical patients

J. Neurosurg. 44, 65, 1976

Siegenthaler, .

Klinische Pathophysiologie

Thieme Verlag Stuttgart, 269, 1970

Silverberg D.S., McIntyre J.W.R., Ulan R.A., Gain E.A.,

Oxalic acid excretion after Methoxyflurane and Halothane

Anesthesia

Canad. Anesth. Soc.J. 18, 496, 1971

Sladen A., Laver M.B., Pontoppidan H.,
Pulmonary complications and water Retention in prolonged
Mechanical ventilation
The New Engl. Journal of Medicine 279, 448, 1968

Snyder R.D., McCall D.M., Hayes M.A.,
Functional defect in postoperative polyuric renal failure
Surg. Forum 17, 19, 1966

Stutinsky F.,
La Neurosécrétion Chez l'Anguille normale et hypophysectomisée
Z.Zellforsch. 39, 276, 1953

Taves D.R., Fry B.W., Freeman R.B., Gillies A.J.,
Toxicity following methoxyflurane Anesthesia
JAMA 214, 91, 1970

Töndury A.,
Embryologie und Normalanatomie des Hypothalamusneuro-
hypophysensystems
In: Labhardt A. (Hrsg.) Klinik der inneren Sekretion
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1971

Verma Y.S., et al

A study of plasma antidiuretic activity before and
during intermittent positive pressure respiration
in human subjects

Indian Journ. Med. Res. 56, 73, 1968

Vorherr H., Massry S.G., Uttinger R.D., Kleeman C.R.,
Antidiuretic principle in malignant tumor extracts
from patients with inappropriate ADH syndrome

Journ. Clin. Endocrin. 28, 162, 1968

Wang T-Y.,

Le diabétique insipide épidémique curable

Arch. Franch. Pédiat. 7, 508, 1950

Warkany J., Mitchell A.G.,

Diabetes insipidus in children

Am. Journ. Dis. Childr. 57, 603, 1939

White W.A., et al

Experimental inappropriate ADH secretion causes by
positive-pressure respirators

Journ. Neurosurg. Vol. 36, 608, 1972

White R.J.,

Aspects and problems of total parenteral alimentation
in the neurosurgical patient

Excerpta Med. J.C.S. 367, 208, 1976

Yoshida S., Motohashi K., Ibayashi H., Okinaka S.,
Method for the assay of antidiuretic hormone in plasma
with a note on the antidiuretic titer of human plasma
J. Lab. & Clin. Med. 62, 279, 1963

